

**ACTIVATORS FOR PEROXISOME PROLIFERATOR ACTIVATED  
RECEPTOR delta (PPAR delta )**

Patent  
Number: ☐ WO0179197

Publication  
date: 2001-10-25

Inventor(s): TAKAHASHI TOSHIHIRO (JP); ENDO TSUYOSHI (JP); KANDA TAKASHI (JP);  
TENDO ATSUSHI (JP); KOBAYASHI KUNIO (JP); MASUI SEIICHIRO (JP); SAKUMA  
SHOGO (JP); YAMAKAWA TOMIO (JP); MOCHIDUKI NOBUTAKA (JP); YOSHIDA  
SHINICHI (JP)

Applicant(s): NIPPON CHEMIPHAR CO (JP); TAKAHASHI TOSHIHIRO (JP); ENDO TSUYOSHI  
(JP); KANDA TAKASHI (JP); TENDO ATSUSHI (JP); KOBAYASHI KUNIO (JP); MASUI  
SEIICHIRO (JP); SAKUMA SHOGO (JP); YAMAKAWA TOMIO (JP); MOCHIDUKI  
NOBUTAKA (JP); YOSHIDA SHINICHI (JP)

Requested  
Patent: JP2001354671

Application  
Number: WO2001JP02271 20010322

Priority  
Number(s): JP20000113425 20000414; JP20000402892 20001228

IPC  
Classification: C07D405/14; C07D409/12; C07D413/06; C07D413/12; C07D413/14; C07D417/06;  
C07D417/12; A61K31/427; A61K31/428; A61K31/4439; A61K31/4709; A61K31/506;  
A61P43/00; A61P3/04; A61P3/06; A61P3/10; A61P5/14; A61P5/18; A61P9/00;  
A61P9/10; A61P19/10; A61P25/28; A61P29/00; A61P35/00

EC  
Classification: C07D417/06, C07D413/06

Equivalents: AU4274701

Cited  
Documents: WO9620925; WO9926932; WO9727857

**Abstract**

Benzisoxazole derivatives of the general formula (II) having a PPAR delta -activating effect, or salts thereof, wherein A is O, S, or the like; R<1>, R<2> and R<3> are each hydrogen, C1-8 alkyl, optionally substituted phenyl, or the like; X<1> and X<2> are each O, S, a free valency, or the like; Y<1> is an optionally substituted C1-8 alkylene chain; Z is O or S; and R<4> and R<5> are each hydrogen, C1-8 alkyl, or the like.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-354671

(P 2 0 0 1 - 3 5 4 6 7 1 A)

(43) 公開日 平成13年12月25日 (2001.12.25)

| (51) Int. Cl. <sup>7</sup> | 識別記号 | F I         | テマコード (参考) |
|----------------------------|------|-------------|------------|
| C07D413/06                 |      | C07D413/06  | 4C063      |
| A61K 31/423                |      | A61K 31/423 | 4C086      |
| 31/427                     |      | 31/427      |            |
| A61P 3/00                  |      | A61P 3/00   |            |
| 3/04                       |      | 3/04        |            |

審査請求 未請求 請求項の数11 O L (全40頁) 最終頁に続く

|              |                               |          |  |
|--------------|-------------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号    | 特願2000-402892 (P 2000-402892) | (71) 出願人 | 000228590<br>日本ケミファ株式会社<br>東京都千代田区岩本町2丁目2番3号 |
| (22) 出願日     | 平成12年12月28日 (2000.12.28)      | (72) 発明者 | 佐久間 詔悟<br>埼玉県吉川市吉川1-28-1-205                 |
| (31) 優先権主張番号 | 特願2000-113425 (P 2000-113425) | (72) 発明者 | 遠藤 剛<br>東京都板橋区若木3-23-6-A102                  |
| (32) 優先日     | 平成12年4月14日 (2000.4.14)        | (72) 発明者 | 天童 温<br>埼玉県春日部市大字桶堀299-1-704                 |
| (33) 優先権主張国  | 日本 (J P)                      | (72) 発明者 | 高橋 俊弘<br>埼玉県三郷市彦成4-1-6-505                   |
|              |                               | (72) 発明者 | 吉田 慎一<br>千葉県船橋市西船6-4-1                       |

最終頁に続く

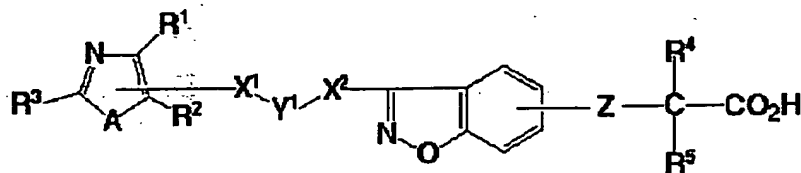
(54) 【発明の名称】 ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体δの活性化剤

(57) 【要約】

【解決手段】 次の一般式 (I I) 、

【課題】 本発明の目的は P P A R δ の活性化剤を提供すること。

【化1】



(II)

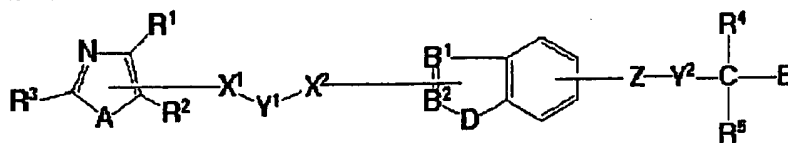
(式中、AはO、S他を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、置換基を有していても良いフェニル基他を表し、X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>はO、S、結合手他を表し、Y<sup>1</sup>は置換基を有していても良い炭素数1

～8のアルキレン鎖を表し、ZはO又はSを表し、そしてR<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は水素原子、炭素数1～8のアルキル基他を表す。)で表されるベンズイソキサゾール誘導体又はその塩をP P A R δの活性化剤として使用する。

【特許請求の範囲】

【化1】

【請求項1】 次の一般式 (I)、



(I)

(式中、AはO、S又はNR<sup>6</sup>を表し、  
 ここで、R<sup>1</sup>は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、  
 ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、  
 炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニ  
 ル基、置換基を有していても良いアリールアルキル基  
 (アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭  
 素数1～4)、若しくは置換基を有していても良い炭素  
 数6～10のアリール基、又は結合手を表し、  
 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は水素原子、炭素数1～8のアルキル  
 基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル  
 基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数3～7の  
 シクロアルキル基で置換された炭素数1～6のアルキル  
 基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアル  
 キニル基、置換基を有していても良いアリールアルキル  
 基(アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の  
 炭素数1～4)、置換基を有していても良い炭素数6～  
 10のアリール基、環形成原子として1～3個の窒素原  
 子、酸素原子又は硫黄原子から選ばれるヘテロ原子と残  
 りの炭素原子からなる5～8員環の複素環基、若しくは  
 結合手を表し、又はR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が結合し、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が結  
 合している炭素原子と一緒にベンゼン環を形成し  
 ても良く、  
 X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>はO、S、C(=O)、NH、C(=O)、C  
 (OH)若しくはNR<sup>6</sup>、又は結合手を表し、  
 ここで、R<sup>1</sup>は水素原子、炭素数1～8のアルキル基を  
 表し、  
 Y<sup>1</sup>は置換基を有していても良い炭素数1～8のアルキ  
 レン鎖を表し、  
 B<sup>1</sup>はCW<sup>1</sup>又はNを表し、  
 ここで、W<sup>1</sup>は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、  
 又は結合手を表し、  
 B<sup>2</sup>はCW<sup>2</sup>又はNを表し、  
 ここで、W<sup>2</sup>は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、  
 又は結合手を表し、  
 DはO、S、NR<sup>6</sup>を表し、  
 ここでR<sup>4</sup>は水素原子、炭素数1～8のアルキル基若し

10 くは置換基を有していても良いアリールアルキル基(ア  
 リール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数  
 1～4)、又は結合手を表し、

ZはO又はSを表し、

Y<sup>2</sup>は炭素数1～4のアルキレン鎖又は結合手を表し、

R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハ  
 ロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基を表  
 し、

そして、Eはカルボキシ基、炭素数2～8のアルコキ  
 シカルボニル基、スルホン酸基、ホスホン酸基、シアノ  
 基、テトラゾール基を表す。但し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及び  
 R<sup>4</sup>のうち何れか1つは結合手で、残りは結合手以外の  
 ものあり、この結合手とX<sup>1</sup>とが結合し、そしてW<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>  
 及びR<sup>4</sup>のうち何れか1つは結合手で、残りは結合手以  
 外のものであり、この結合手とX<sup>2</sup>とが結合する。)で  
 表される化合物又はその塩。

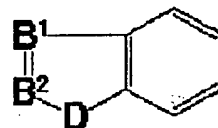
【請求項2】 B<sup>1</sup>がCW<sup>1</sup>である請求項1記載の化合物又  
 はその塩。

【請求項3】 B<sup>1</sup>がCW<sup>1</sup>で、Y<sup>1</sup>が結合手である請求項  
 1記載の化合物又はその塩。

30 【請求項4】 B<sup>1</sup>がCW<sup>1</sup>で、Y<sup>2</sup>が結合手で、Eがカル  
 ボキシ基である請求項1記載の化合物又はその塩。

【請求項5】

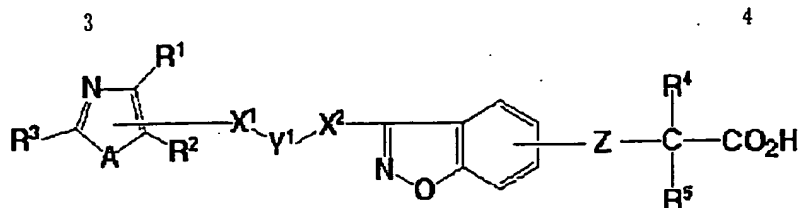
【化2】



がベンズイソキサゾール環、ベンゾフラン環、ベンゾチ  
 40 オフェン環、又はインドール環から選ばれる縮合環で、  
 Y<sup>2</sup>が結合手で、Eがカルボキシ基である請求項1記  
 載の化合物又はその塩。

【請求項6】 次の一般式 (II)、

【化3】



## (II)

(式中、AはO、S又はNR<sup>1</sup>を表し、

ここで、R<sup>1</sup>は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、置換基を有していても良いアリールアルキル基

(アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4)、若しくは置換基を有していても良い炭素数6～10のアリール基、又は結合手を表し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基で置換された炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、置換基を有していても良いアリールアルキル基(アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4)、置換基を有していても良い炭素数6～10のアリール基、環形成原子として1～3個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選ばれるヘテロ原子と残りの炭素原子からなる5～8員環の複素環基、若しくは結合手を表し、又はR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が結合し、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が結合している炭素原子と一緒にってベンゼン環を形成しても良く、

X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>はO、S、C(=O)NH、C(=O)、C(OH)若しくはNR<sup>1</sup>、又は結合手を表し、

ここで、R<sup>1</sup>は水素原子、炭素数1～8のアルキル基を表し、

Y<sup>1</sup>は置換基を有していても良い炭素数1～8のアルキレン鎖を表し、

ZはO又はSを表し、

そして、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基を表す。但し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>のうち何れか1つは結合手で、残りは結合手以外のものあり、この結合手とX<sup>1</sup>とが結合する。)で表されるベンズイソキサゾール誘導体又はその塩。

【請求項7】AがO又はSである請求項6記載のベンズイソキサゾール誘導体又はその塩。

【請求項8】AがO又はSで、X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>が結合手である請求項6記載のベンズイソキサゾール誘導体又はその塩。

【請求項9】AがO又はSで、X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>が結合手で、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が水素原子、炭素数1～8のアルキル

基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基で置換された炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、置換基を有していても良いアリールアルキル基(アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4)、置換基を有していても良い炭素数6～10のアリール基、ピリジル基、チエニル基若しくはフリル基、又は結合手である請求項6記載のベンズイソキサゾール誘導体又はその塩。

【請求項10】AがO又はSで、X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>が結合手で、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が水素原子、炭素数1～8のアルキル基、若しくは置換基として炭素数1～6のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子、アシル基、ニトロ基、アミノ基、置換アミノ基、カルボキシ基、水酸基、フェニル基、ベンジル基若しくはフェニルオキシ基から選ばれる原子又は基を有していても良い炭素数6～10のアリール基、ピリジル基、チエニル基、フリル基若しくはアリールアルキル基(アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4)、又は結合手である請求項6記載のベンズイソキサゾール誘導体又はその塩。

【請求項11】請求項1～10の何れかの項に記載の化合物又はその塩を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖剤応答性受容体δの活性化剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はペルオキシソーム増殖剤応答性受容体δの活性化剤に関する。

【0002】

【従来の技術】ペルオキシソーム(peroxisome)は動植物の細胞中に見られる小器官で、そのマトリックスにはカタラーゼをはじめとした種々の酵素が含まれている。ペルオキシソーム増殖剤(peroxisome proliferator)は、このペルオキシソームの増殖を誘発する物質で抗脂血薬(フィブラート類)、除草剤、フタル酸塩可塑剤等の多様な化合物群が知られている。イッセマン(Isséman)らによりこのペルオキシソーム増殖剤によって活性化される核内受容体が同定され、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体(peroxisome proliferator

activated receptor:PPAR)と命名された。(Nature, 347, p645-650, 1990)

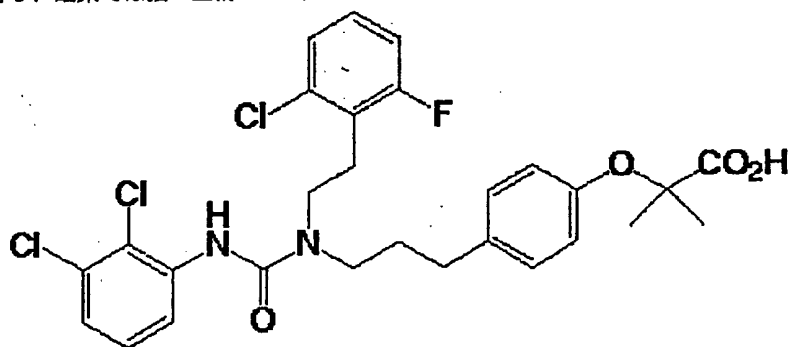
【0003】PPARはこれまでPPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 及びPPAR $\delta$ の3種のサブ・タイプの存在が確認されている。(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, p7335-7359, 1994)

上述したフィブラート系薬剤はこのうちPPAR $\alpha$ に対しリガンド効果を有し、臨床では強い血清TG(トリグ

リセリド)の低下作用が認められている。また糖尿病治療薬であるチアゾリジン系化合物(Troglitazone, Rosiglitazone, Pioglitazone)は、PPAR $\gamma$ のリガンドとして知られている。

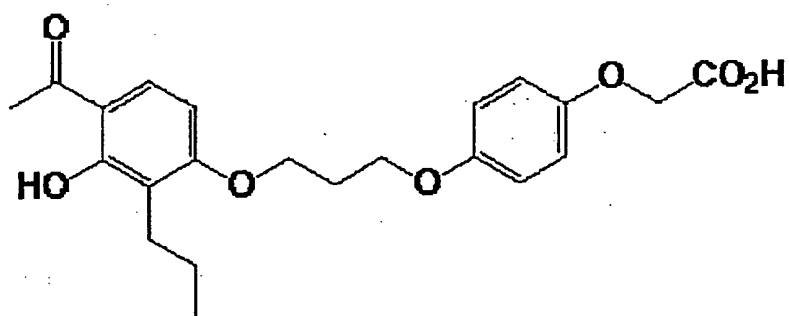
【0004】PPAR $\delta$ 活性化作用を有する薬物としては、例えば次式、

【化4】



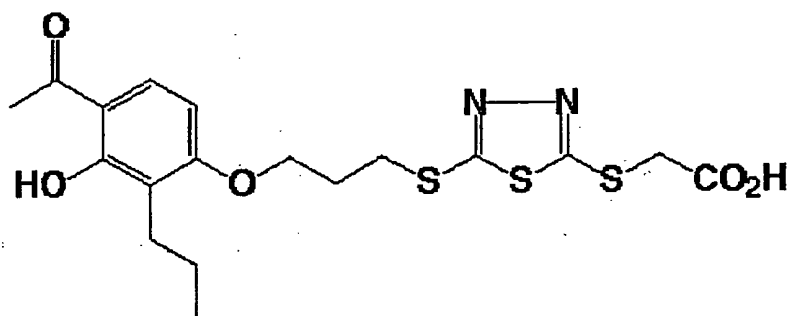
で表されるGW-2433 (Glaxo Wellcome me)、次式、

【化5】



で表されるL-165041 (Merck) 或いは次式、

【化6】

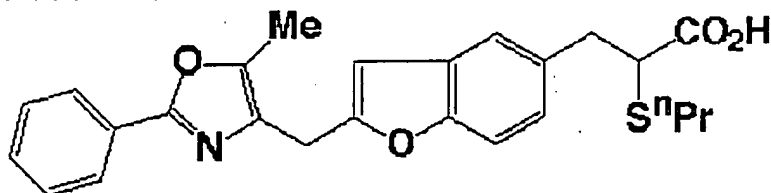


で表されるYM-16638 (山之内製薬)等が知られている。GW-2433はアテローム硬化症の予防及び治療薬としての使用がWO92/10468に記載され、L-165041は糖尿病治療剤や抗肥満薬としての使用がWO97/28115に記載され、そしてYM-16638についてはWO99/04815に血清コ

レステロール低下作用、LDL-コレステロール低下作用を有する旨の記載がなされている。更に最近、PPAR $\delta$ のリガンドは抗ガン剤や抗炎症剤としての応用を促す報告(JBC, 272(6), p3406-3410, 1997; Cell, 99, p335-345, 1999)がなされている。

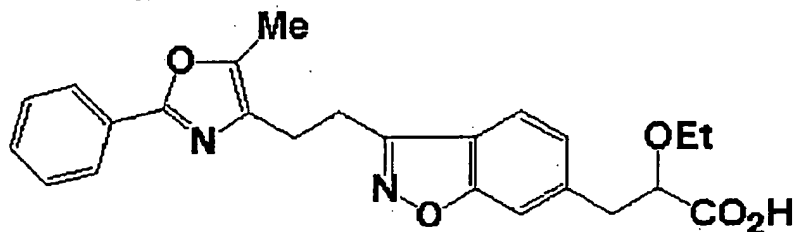
【0005】一方、本発明化合物の後記一般式(II)で表されるベンズイソキサゾール誘導体に類似する構造

を有する化合物として、  
【化7】



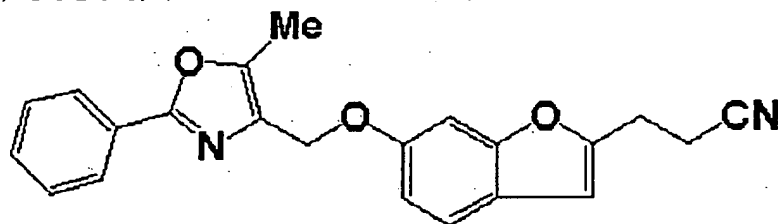
化合物A (特許2581523号)、

【化8】



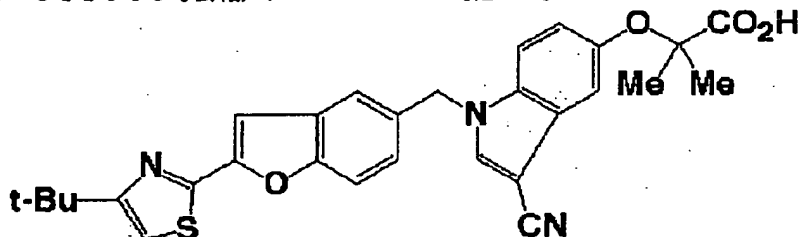
化合物B (WO98/28254)、

【化9】



化合物C (特開平8-311065号公報)、

【化10】



化合物D (WO97/27190) が知られている。

【0006】上記化合物A、B及びCは、いずれもベンズイソキサゾール環やベンゾフラン環の右側にカルボキシル基、シアノ基、又はα位にエトキシ基或いはプロピルチオ基が置換したカルボキシル基がアルキレン鎖を介して結合している。一方、本発明化合物はベンズイソキサゾール環の右側がエーテル又はチオエーテル結合で結合された酢酸又は2-アルキルプロピオン酸類であり、  
40 上記A、B及びCとは構造上の相違を有する。尚、上記化合物A、B及びC記載の化合物はインスリン抵抗性改善作用、血糖降下作用等を有する旨の報告がなされているが、これらの化合物がPPARδのリガンドとして有用である旨の具体的な記載はない。一方、上記化合物Dはインドール環の左側にベンゾフラン環がアルキレン鎖を介して結合しており、ベンズイソキサゾール環の左側にチアゾール環やオキサゾール環がアルキレン鎖を介し

て結合している本発明化合物とは構造上相違し、しかもWO97/27190にはACAT (アシル補酵素A-コレステロールアシルトランスフェラーゼ) 阻害作用を有する旨の記載はあるが、具体的にPPARδのリガンドとして有用である旨の記載はない。

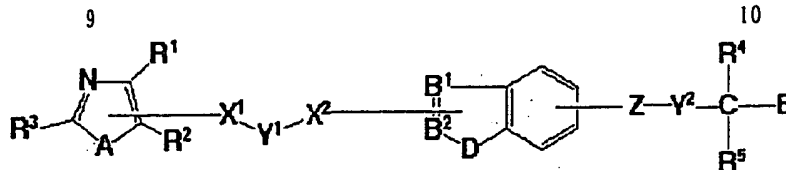
【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的はペルオキシソーム増殖剤応答性受容体δの活性化作用を有する下記一般式(I)で表される化合物、又は下記一般式(II)で表されるベンズイソキサゾール誘導体を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】即ち、本発明は、次の一般式(I)、

【化11】

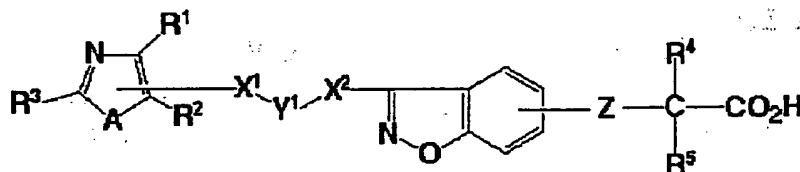


## (I)

(式中、AはO、S又はNR<sup>1</sup>を表し、ここで、R<sup>1</sup>は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、置換基を有していても良いアリールアルキル基（アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4）、若しくは置換基を有していても良い炭素数6～10のアリール基、又は結合手を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基で置換された炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、置換基を有していても良いアリールアルキル基（アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4）、置換基を有していても良い炭素数6～10のアリール基、環形成原子として1～3個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選ばれるヘテロ原子と残りの炭素原子からなる5～8員環の複素環基、若しくは結合手を表し、又はR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が結合し、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が結合している炭素原子と一緒になってベンゼン環を形成しても良く、X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>はO、S、C(=O)NH、C(=O)、C(OH)若しくはNR<sup>1</sup>、又は結合手を表し、ここで、R<sup>1</sup>は水素原子、炭素数1～8のアルキル基を表し、Y<sup>1</sup>は置換基を有していても良い炭素数1～8のアルキレン鎖を表し、B<sup>1</sup>はCW<sup>1</sup>又はNを表し、ここで、W<sup>1</sup>は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、又は結合手を表し、B<sup>2</sup>はCW<sup>2</sup>又はNを表し、ここで、W<sup>2</sup>は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、又は結合手を表し、DはO、S、NR<sup>1</sup>を表し、ここでR<sup>1</sup>は水素原子、炭素数1～8のアルキル基若しくは置換基を有していても良いアリールアルキル基（アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4）、又は結合手を表し、ZはO又はSを表し、Y<sup>2</sup>は炭素数1～4のアルキレン鎖又は結合手を表し、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基を表し、そして、Eはカルボキシ基、炭素数2～8のアルコキシカルボニル基、スルホン酸基、ホスホン酸基、シアノ基、テトラゾール基を表す。但し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>のうち何れか1つは結合手で、残りは結合手以外のものあり、この結合手とX<sup>1</sup>とが結合し、そしてW<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>及びR<sup>5</sup>のうち何れか1つは結合手で、残りは結合手以外のものであり、この結合手とX<sup>2</sup>とが結合する。)で表される化合物又はその塩に関する。

【0009】また本発明は次の一般式(I I)、

【化12】



## (II)

(式中、AはO、S又はNR<sup>1</sup>を表し、ここで、R<sup>1</sup>は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、置換基を有していても良いアリールアルキル基（アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4）、若しくは置換基を有していても良い炭素数6～10のアリール基、又は結合手を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基で置換された炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、置換基を有していても良いアリールアルキル基（アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4）、置換基を有していても良い炭素数6～10のアリール基、環形成原子として1～3個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選ばれるヘテロ原子と残りの炭素原子からなる5～8員環の複素環基、若しくは結合手を表し、又はR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が結合し、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が結合している炭素原子と一緒になってベンゼン環を形成しても良く、X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>はO、S、C(=O)NH、C(=O)、C(OH)若しくはNR<sup>1</sup>、又は結合手を表し、ここで、R<sup>1</sup>は水素原子、炭素数1～8のアルキル基を表し、Y<sup>1</sup>は置換基を有していても良い炭素数1～8のアルキレン鎖を表し、B<sup>1</sup>はCW<sup>1</sup>又はNを表し、ここで、W<sup>1</sup>は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、又は結合手を表し、B<sup>2</sup>はCW<sup>2</sup>又はNを表し、ここで、W<sup>2</sup>は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、又は結合手を表し、DはO、S、NR<sup>1</sup>を表し、ここでR<sup>1</sup>は水素原子、炭素数1～8のアルキル基若しくは置換基を有していても良いアリールアルキル基（アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4）、又は結合手を表し、ZはO又はSを表し、Y<sup>2</sup>は炭素数1～4のアルキレン鎖又は結合手を表し、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基を表し、そして、Eはカルボキシ基、炭素数2～8のアルコキシカルボニル基、スルホン酸基、ホスホン酸基、シアノ基、テトラゾール基を表す。但し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>のうち何れか1つは結合手で、残りは結合手以外のものあり、この結合手とX<sup>1</sup>とが結合し、そしてW<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>及びR<sup>5</sup>のうち何れか1つは結合手で、残りは結合手以外のものであり、この結合手とX<sup>2</sup>とが結合する。)で表される化合物又はその塩に関する。

【0010】また本発明は次の一般式(I I)、



有していても良い炭素数1~8のアルキレン鎖を表し、ZはO又はSを表し、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は水素原子、炭素数1~8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1~8のアルキル基を表す。但し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>のうち何れか1つは結合手で、残りは結合手以外のものあり、この結合手とX<sup>1</sup>とが結合する。)で表されるベンズイソキサゾール誘導体またはその塩に関する。更にまた本発明は上記一般式(I)で表される化合物若しくは上記一般式(II)で表されるベンズイソキサゾール誘導体、又はその塩を有効成分として含有するペルオキシ

【0010】次に本発明を詳細に説明する。上記一般式(I)において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、W<sup>1</sup>及びW<sup>2</sup>の炭素数1~8のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基又はヘキシル基が挙げられる。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>のハロゲン原子で置換された炭素数1~8のアルキル基としては、1~3個のフッ素原子、塩素原子若しくは臭素原子等のハロゲン原子により置換されたメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、またはt-ブチル基が挙げられ、好ましくはトリフルオロメチル基、クロロメチル基、2-クロロエチル基、2-ブロモエチル基、2-フルオロエチル基等が挙げられる。

【0011】R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>の炭素数3~7のシクロアルキル基としてはシクロプロピル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基等が挙げられる。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>の炭素数3~7のシクロアルキル基で置換された炭素数1~6のアルキル基としては、シクロヘキシルメチル基、シクロペンチルメチル基等が挙げられる。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>の炭素数2~8のアルケニル基としては、ビニル基、アリル基が挙げられる。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>の炭素数2~8のアルキニル基としては、プロパルギル基が挙げられる。

【0012】R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、及びR<sup>5</sup>の置換基を有していても良いアリールアルキル基(アリール部分の炭素数6~10で、アルキル部分の炭素数1~4)としては、炭素数1~6のアルキル基(メチル基、エチル基、プロピル基等)、炭素数1~6のアルコキシ基(メトキシ基、エトキシ基)又はハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子、臭素原子)等の置換基を有していても良いアリール基(フェニル基、ナフチル基)が置換されたメチル基、エチル基が挙げられ、好ましくはベンジル基、ベンズヒドリル基、フェネチル基等が挙げられる。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>の置換基を有していても良い炭素数6~10のアリール基としては、炭素数1~6のアルキル基(メチル基、エチル基、プロピル基)、ハロゲン原子で置換された炭素数1~6のアルキル基(トリフルオロメチル基)、炭素数1~6のアルコキシ基(メトキ

シ基、エトキシ基)、ハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、アシル基(アセチル基、ベンゾイル基)、ニトロ基、アミノ基、置換アミノ基(ジメチルアミノ基)、カルボキシ基、水酸基、フェニル基、ベンジル基、若しくはフェニルオキシ基等の置換基を有していても良いフェニル基又はナフチル基が挙げられ、好ましくはフェニル基、2-クロロフェニル基、2-メチルフェニル基、3-クロロフェニル基、2,3-ジクロロフェニル基、又は2,4-ジクロロフェニル基等が挙げられる。

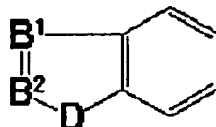
【0013】R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>の環形成原子として1~3個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選ばれるヘテロ原子と残りの炭素原子からなる5~8員環の複素環基としては、ピリジル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基、キノリル基等が挙げられ、これらの複素環基には、炭素数1~6のアルキル基(メチル基、エチル基)、炭素数1~6のアルコキシ基(メトキシ基、エトキシ基)、ハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子)、トリフルオロメチル基、又はトリフルオロエチル基等の置換基を有していても良い。

【0014】Y<sup>1</sup>の置換基を有していても良い炭素数1~8のアルキレン鎖としては、炭素数1~6のアルキル基(メチル基、エチル基)等の置換基で置換されていても良いメチレン、エチレン、プロピレンが挙げられる。Y<sup>2</sup>の炭素数1~4のアルキレン鎖としては、メチレン、エチレンが挙げられる。Eの炭素数2~8のアルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル基が挙げられる。Zの置換位置は4,5,6又は7位が挙げられ、好ましくは5,6位である。

【0015】また上記一般式(I)で表される化合物のうち、B<sup>1</sup>がCW<sup>1</sup>である化合物が好ましい。また上記一般式(I)で表される化合物のうち、B<sup>1</sup>がCW<sup>1</sup>で、Y<sup>1</sup>が結合手である化合物が好ましい。また上記一般式(I)で表される化合物のうち、B<sup>1</sup>がCW<sup>1</sup>で、Y<sup>1</sup>が結合手で、Eがカルボキシ基である化合物が好ましい。

【0016】また上記一般式(I)で表される化合物のうち、

【化13】



がベンズイソキサゾール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、又はインドール環で、Y<sup>1</sup>が結合手で、Eがカルボキシ基である化合物が好ましい。

【0017】また上記一般式(I)で表される化合物のうち、本発明の上記一般式(II)で表されるベンズイ

ソキサゾール誘導体が好ましい。上記一般式 (I I) で表されるベンズイソキサゾール誘導体で  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  及び  $R^7$  の炭素数 1~8 のアルキル基;  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  及び  $R^6$  のハロゲン原子で置換された炭素数 1~8 のアルキル基;  $R^1$ ,  $R^2$  及び  $R^3$  の炭素数 3~7 のシクロアルキル基;  $R^1$ ,  $R^2$  及び  $R^3$  の炭素数 3~7 のシクロアルキル基で置換された炭素数 1~6 のアルキル基;  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  及び  $R^4$  の炭素数 2~8 のアルケニル基;  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  及び  $R^4$  の炭素数 2~8 のアルキニル基;  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  及び  $R^4$  の置換基を有していても良いアリールアルキル基 (アリール部分の炭素数 6~10 で、アルキル部分の炭素数 1~4);  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  及び  $R^4$  の置換基を有していても良い炭素数 6~10 のアリール基;  $R^1$ ,  $R^2$  及び  $R^3$  の環形成原子として 1~3 個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選ばれるヘテロ原子と残りの炭素原子からなる 5~8 員環の複素環基;  $Y^1$  の置換基を有していても良い炭素数 1~8 のアルキレン鎖は上記一般式 (I) で表される化合物で説明したものと同様なものが挙げられる。

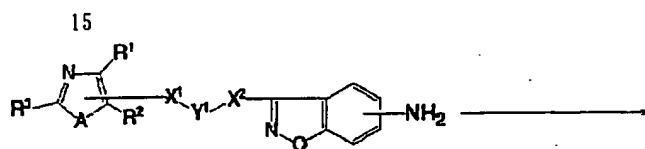
【0018】また上記一般式 (I I) で表されるベンズイソキサゾール誘導体のうち、A が O 又は S であるベンズイソキサゾール誘導体が好ましい。また上記一般式 (I I) で表されるベンズイソキサゾール誘導体のうち、A が O 又は S で、 $X^1$  及び  $X^2$  が結合手であるベンズイソキサゾール誘導体が好ましい。また上記一般式 (I I) で表されるベンズイソキサゾール誘導体のうち、A が O 又は S で、 $X^1$  及び  $X^2$  が結合手で、 $R^1$ ,  $R^2$  及び  $R^3$  が水素原子、炭素数 1~8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1~8 のアルキル基、炭素数 3~7 のシクロアルキル基、炭素数 3~7 のシクロアルキル基で置換された炭素数 1~6 のアルキル基、炭素数 2~

8 のアルケニル基、炭素数 2~8 のアルキニル基、置換基を有していても良いアリールアルキル基 (アリール部分の炭素数 6~10 で、アルキル部分の炭素数 1~4)、置換基を有していても良い炭素数 6~10 のアリール基、ピリジル基、チエニル基、フリル基又は結合手であるベンズイソキサゾール誘導体が好ましい。さらにまた上記一般式 (I I) で表されるベンズイソキサゾール誘導体のうち、A が O 又は S で、 $X^1$  及び  $X^2$  が結合手で、 $R^1$ ,  $R^2$  及び  $R^3$  が水素原子、炭素数 1~8 のアルキル基、若しくは置換基として炭素数 1~6 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1~6 のアルキル基、炭素数 1~6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、アシル基、ニトロ基、アミノ基、置換アミノ基、カルボキシ基、水酸基、フェニル基、ベンジル基若しくはフェニルオキシ基から選ばれる原子又は基を有していても良い炭素数 6~10 のアリール基、ピリジル基、チエニル基、フリル基若しくはアリールアルキル基 (アリール部分の炭素数 6~10 で、アルキル部分の炭素数 1~4)、又は結合手であるベンズイソキサゾール誘導体が好ましい。

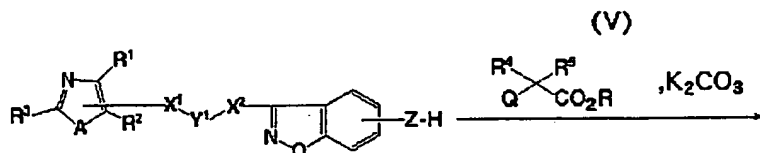
【0019】上記一般式 (I) で表される化合物又は上記一般式 (I I) で表されるベンズイソキサゾール誘導体は、薬理学的に許容される塩であってもよく、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩が挙げられる。

【0020】次に上記一般式 (I) で表される化合物又は上記一般式 (I I) で表されるベンズイソキサゾール誘導体の合成方法について述べる。上記一般式 (I I) で表されるベンズイソキサゾール誘導体の合成スキームを以下に示す。

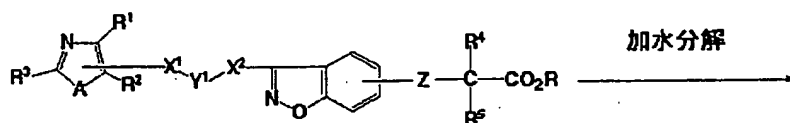
【化 14】



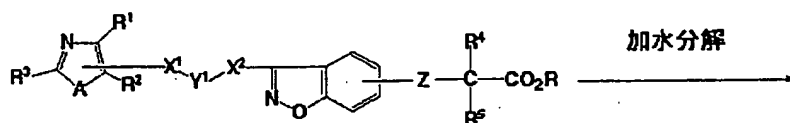
(III)



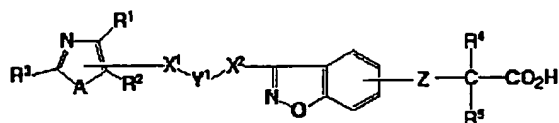
(IV)



(V)



(VI)



(VII)

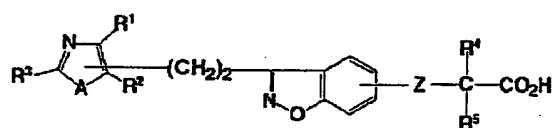
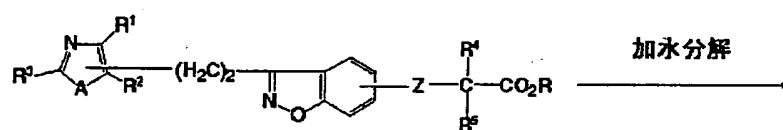
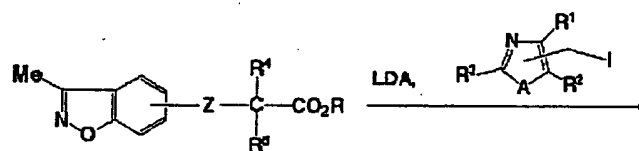
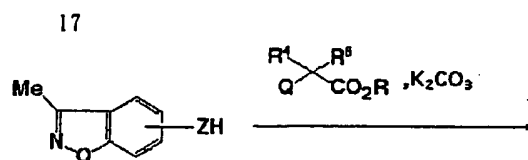
(反応式中、Rはメチル基、エチル基等の炭素数1～6のアルキル基を表し、Qは塩素原子、臭素原子等の脱離基を表し、そして $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , A,  $X^1$ ,  $Y^1$ ,  $X^2$ , Z,  $R^4$ 及び $R^5$ は前記と同じ。)

【0021】一般式(I V)で表されるヒドロキシ(又はメルカプト)ベンズイソキサゾール誘導体は、一般式(III)で表されるアミノベンズイソキサゾール誘導体を氷冷下、亜硝酸ナトリウム、鉍酸(硫酸)でジアゾ化した後、Zが酸素原子の場合は硫酸等で分解することにより、Zが硫黄原子の場合エチルキサンテンゲンサンカリウム等を作用させた後、加温することにより得られる。一般式(V I)で表される本発明のベンズイソキサゾール

誘導体は、前記の一般式(I V)で表される化合物に炭酸カリウム等の塩基の存在下、一般式(V)で表される酢酸エステル誘導体を作用させることにより得られる。更に、一般式(VII)で表される本発明のベンズイソキサゾール誘導体は上記の一般式(V I)で表される本発明のベンズイソキサゾール誘導体を水酸化リチウム、水酸化カリウム等の存在下、加水分解反応に付すことで得ることができる。

【0022】また、本発明のベンズイソキサゾール誘導体は下記の反応スキームにより得ることもできる。

【化15】

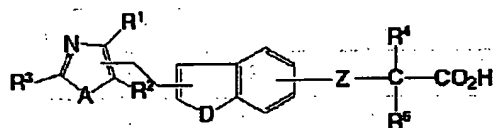
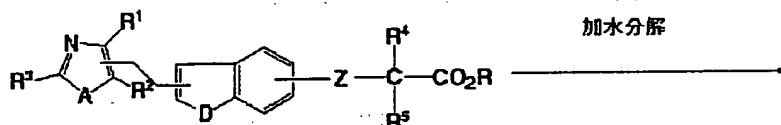
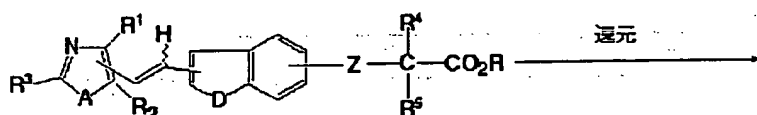
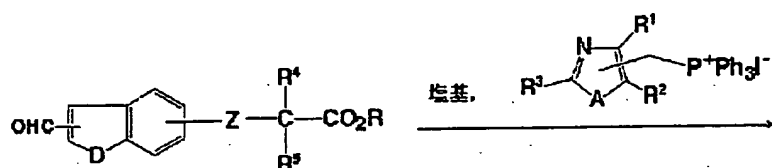
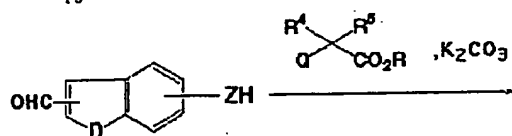


(式中、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Z、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> Q及びRは前記と同じ。)

キームにより得ることもできる。

【化16】

【0023】さらにまた、本発明化合物は下記の反応ス 30



D=NH,O,S

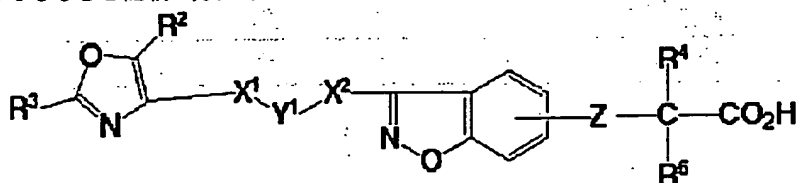
(反応式中、DはNH、O又はSを表し、そしてR、Q、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、A、Z、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は前記と同じ。)

【0024】上記反応スキームにおける出発物質であるハイドロキシインドールカルボキサミド及びハイドロキシベンゾチオフェンカルボキサミドは例えばWO96/4035688、EP505322記載の方法等を用いて得

ることができる。その他の上記一般式(I)で表される化合物も同様な方法により得ることができる。

【0025】斯くして得られた本発明化合物例を表1～22に示す。

(1-1) 次の一般式(a)、  
【化17】



で表されるベンズイソキサゾール誘導体で、Y<sup>1</sup>がエチレンで、X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>が結合手で、そしてR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、Z及びZの置換位置が表1～4に記載のも

の。  
【0026】  
【表1】

| R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Z | 位置 |
|----------------|----------------|----------------|----------------|---|----|
| フル             | フル             | H              | H              | O | 6  |
| フル             | フル             | フル             | フル             | O | 6  |
| フル             | フル             | フル             | フル             | O | 6  |
| フル             | フル             | フル             | フル             | O | 6  |
| フル             | フル             | フル             | フル             | O | 6  |
| フル             | フル             | フル             | フル             | O | 6  |
| フル             | フル             | フル             | フル             | O | 6  |
| フル             | フル             | フル             | フル             | O | 6  |
| フル             | フル             | フル             | フル             | O | 6  |
| フル             | フル             | フル             | フル             | O | 6  |
| フル             | フル             | フル             | フル             | O | 6  |
| フル             | フル             | フル             | フル             | O | 6  |
| フル             | フル             | フル             | フル             | O | 6  |
| フル             | フル             | フル             | フル             | O | 7  |
| フル             | フル             | フル             | フル             | O | 7  |
| フル             | フル             | フル             | フル             | O | 7  |

【0027】

【表2】

| R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Z | 位置 |
|----------------|----------------|----------------|----------------|---|----|
| フル             | フル             | フル             | H              | S | 7  |
| フル             | フル             | フル             | H              | S | 7  |
| フル             | フル             | フル             | フル             | O | 7  |
| フル             | フル             | フル             | フル             | S | 5  |
| フル             | フル             | フル             | フル             | O | 7  |
| フル             | フル             | フル             | フル             | O | 6  |
| フル             | フル             | フル             | フル             | O | 6  |
| フル             | フル             | フル             | フル             | O | 7  |
| フル             | フル             | フル             | フル             | O | 6  |
| フル             | フル             | フル             | フル             | O | 7  |
| フル             | フル             | フル             | フル             | O | 7  |
| フル             | フル             | フル             | フル             | O | 7  |
| フル             | フル             | フル             | フル             | O | 7  |
| フル             | フル             | フル             | フル             | O | 7  |
| フル             | フル             | フル             | フル             | O | 6  |

【0028】

【表3】

23

24

| R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup>  | Z | 位置 |
|----------------|----------------|----------------|-----------------|---|----|
| フル             | (2B)フル         | フル             | フル              | O | 6  |
| フル             | (2B)フル         | フル             | フル              | O | 6  |
| フル             | (2C)フル         | フル             | フル              | O | 6  |
| フル             | (2D)フル         | フル             | フル              | O | 7  |
| フル             | (24D)フル        | フル             | フル              | S | 7  |
| フル             | (24B)フル        | フル             | フル              | S | 7  |
| フル             | (234B)フル       | フル             | フル              | O | 6  |
| フピル            | (2D)フル         | フル             | フル              | O | 6  |
| フピル            | (24D)フル        | フル             | フル              | O | 6  |
| フピル            | (24B)フル        | フル             | H               | O | 6  |
| フフル            | (2D)フル         | H              | CH <sub>3</sub> | O | 5  |
| フフル            | (2フル)フル        | フル             | フル              | O | 6  |
| フフル            | (2フル)フル        | フピル            | フル              | O | 6  |
| フフル            | (24B)フル        | フル             | フル              | O | 6  |
| ペンフル           | (2D)フル         | フル             | フル              | O | 7  |
| イフピル           | (2D)フル         | フル             | フル              | O | 7  |

[ 0 0 2 9 ]

【表 4】

| R <sup>2</sup>                     | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Z | 位置 |
|------------------------------------|----------------|----------------|----------------|---|----|
| イグフル                               | (2Q)フル         | フル             | フル             | O | 7  |
| フル                                 | (23Q)フル        | フル             | フル             | O | 6  |
| フル                                 | (23R)フル        | フル             | フル             | O | 6  |
| フル                                 | (23Q)フル        | フル             | フル             | O | 6  |
| フル                                 | (23Q)フル        | フル             | フル             | O | 6  |
| フル                                 | (23Q)フル        | フル             | フル             | S | 5  |
| イグデル                               | (23Q)フル        | フル             | フル             | O | 6  |
| イグフル                               | (2E3Q)フル       | フル             | フル             | S | 6  |
| フル                                 | (23フル)フル       | フル             | フル             | O | 6  |
| イグデル                               | (2E3フル)フル      | フル             | フル             | S | 7  |
| ベンフル                               | (2フル)フル        | フル             | H              | O | 6  |
| イグデル                               | (2ジフルフル)フル     | フル             | H              | O | 6  |
| イグフル                               | (2フル)フル        | フル             | フル             | O | 6  |
| (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) | (2Q)フル         | フル             | フル             | O | 6  |
| (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) | (2Q)フル         | フル             | フル             | O | 6  |
| (2Q)ベンフル                           | (2Q)フル         | フル             | フル             | O | 6  |
| (2R)ベンフル                           | (2R)フル         | フル             | フル             | O | 6  |
| ベンフル                               | (2R)フル         | フル             | フル             | O | 6  |
| フル                                 | (2R)フル         | フル             | フル             | O | 6  |
| ベンフル                               | (2R)フル         | フル             | フル             | O | 6  |
| ベンフル                               | (2R)フル         | フル             | フル             | O | 6  |

【0030】 (1-2) 上記一般式 (a) で表されるベンズイソキサゾール誘導体で、Y' がエチレンで、そして R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, Z 及び Z の置換位置が表 5 記載のもの。

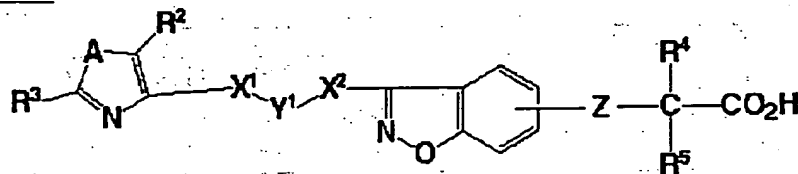
30 【表 5】



| R <sup>2</sup>                  | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Z | 位置 | X <sup>1</sup> | X <sup>2</sup> |
|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|---|----|----------------|----------------|
| フル                              | 2ピリル           | H              | フル             | O | 7  | 結手             | 結手             |
| フル                              | (2Q)3ピリル       | フル             | フル             | O | 7  | 結手             | 結手             |
| フル                              | (2Q)3ピリル       | フル             | フル             | O | 7  | ∞              | 結手             |
| フル                              | (6Q)3ピリル       | フル             | フル             | S | 6  | ∞              | 結手             |
| フル                              | (6Q)3ピリル       | H              | フル             | S | 6  | NH             | 結手             |
| フル                              | 3ピリル           | フル             | フル             | O | 6  | 結手             | O              |
| フル                              | 4ピリル           | フル             | フル             | O | 6  | 結手             | O              |
| フル                              | 2ピリル           | フル             | フル             | S | 5  | 結手             | 結手             |
| フル                              | (6Q)2ピリル       | フル             | フル             | O | 5  | 結手             | S              |
| フル                              | 2フル            | フル             | フル             | O | 7  | 結手             | NH             |
| フル                              | 3フル            | フル             | フル             | O | 6  | 結手             | O              |
| フル                              | 3フル            | フル             | フル             | S | 6  | 結手             | 結手             |
| フル                              | 2フル            | フル             | フル             | O | 6  | 結手             | 結手             |
| フル                              | 3フル            | フル             | フル             | S | 6  | NH             | 結手             |
| フル                              | 2フル            | フル             | フル             | O | 6  | 結手             | 結手             |
| (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | 3フル            | フル             | フル             | S | 5  | 結手             | 結手             |
| フル                              | 2フル            | フル             | フル             | O | 7  | 結手             | 結手             |
| フル                              | 1フル            | フル             | フル             | O | 6  | 結手             | 結手             |
| フル                              | (2Q)3フル        | フル             | フル             | O | 6  | 結手             | 結手             |
| フル                              | フル             | フル             | フル             | O | 6  | 結手             | 結手             |
| フル                              | 2ベンゾフル         | フル             | フル             | O | 6  | 結手             | 結手             |
| フル                              | ベンゾフル          | フル             | フル             | O | 6  | 結手             | 結手             |
| フル                              | (23Q)4ピリル      | フル             | フル             | O | 6  | 結手             | 結手             |
| フル                              | (23B)4ピリル      | フル             | フル             | O | 6  | 結手             | 結手             |
| フル                              | (23B)4ピリル      | フル             | フル             | O | 6  | 結手             | 結手             |

【0031】 (2-1) 次の一般式 (b)、

【化18】



で表されるベンズイソキサゾール誘導体において、Zの置換位置が6位で、そしてR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、Y<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びZが表6に記載のもの。

【0032】

【表6】

| R <sup>2</sup>                       | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | A   | Z | X <sup>1</sup> | Y <sup>1</sup>     | X <sup>2</sup> |
|--------------------------------------|----------------|----------------|----------------|-----|---|----------------|--------------------|----------------|
| フェル                                  | フェル            | フェル            | フェル            | NMe | C | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) | 結手             |
| プロピル                                 | (2Q)フェル        | フェル            | フェル            | NH  | C | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) | O              |
| プロピル                                 | (2Q)フェル        | フェル            | フェル            | NH  | C | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) | 結手             |
| プロピル                                 | (23B)フェル       | フェル            | フェル            | NH  | C | 結手             | (CH <sub>3</sub> ) | 結手             |
| メチル                                  | (2Q)フェル        | フェル            | フェル            | S   | C | NH             | (CH <sub>2</sub> ) | 結手             |
| イソプロピル                               | (2Q)フェル        | フェル            | フェル            | NH  | C | CONH           | (CH <sub>2</sub> ) | 結手             |
| イソプロピル                               | (23B)フェル       | フェル            | フェル            | NMe | C | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) | 結手             |
| CF <sub>3</sub>                      | (24B)フェル       | フェル            | フェル            | NMe | C | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) | 結手             |
| (CH <sub>2</sub> )CF <sub>3</sub>    | フェル            | フェル            | フェル            | S   | C | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) | 結手             |
| シクロヘキシル                              | フェル            | フェル            | フェル            | NMe | C | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) | 結手             |
| シクロプロピル                              | (2Q)フェル        | フェル            | フェル            | S   | S | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) | 結手             |
| アリル                                  | (23B)フェル       | フェル            | フェル            | NMe | C | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) | 結手             |
| ビニル                                  | (23Q)フェル       | フェル            | フェル            | S   | C | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) | 結手             |
| (CH <sub>2</sub> )CH=CH <sub>2</sub> | (23Q)フェル       | フェル            | フェル            | NH  | S | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) | 結手             |
| プロパル                                 | (24B)フェル       | フェル            | フェル            | NH  | C | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) | 結手             |
| フェル                                  | フェル            | フェル            | フェル            | NH  | C | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) | 結手             |
| ベンジル                                 | フェル            | フェル            | フェル            | NBn | C | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) | 結手             |
| (2Q)ベンジル                             | (2Q)フェル        | フェル            | フェル            | O   | C | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) | 結手             |
| (2B)ベンジル                             | (2Q)フェル        | フェル            | フェル            | O   | S | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) | 結手             |
| (4CF <sub>3</sub> )ベンジル              | (2Q)フェル        | フェル            | フェル            | O   | C | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) | 結手             |
| (2,4,6)ベンジル                          | (2Q)フェル        | フェル            | フェル            | O   | C | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) | 結手             |

(表中、Bnはベンジル基を意味する。)

換位置が7位で、そしてR<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、Y<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>

【0033】(2-2)上記一般式(b)で表されるベ

30 及びR<sup>1</sup>が表7に記載のもの。

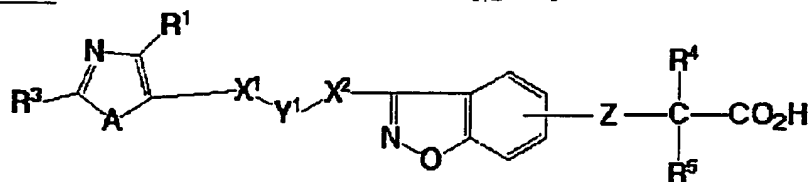
ンズイソキサゾール誘導体において、ZがOで、その置

【表7】

| R <sup>2</sup>    | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | A   | X <sup>1</sup> | Y <sup>1</sup>     | X <sup>2</sup> |
|-------------------|----------------|----------------|----------------|-----|----------------|--------------------|----------------|
| フェル               | フェル            | H              | H              | S   | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) | O              |
| フェル               | フェル            | フェル            | フェル            | NH  | 結手             | (CH <sub>3</sub> ) | O              |
| フェル               | フェル            | フェル            | フェル            | S   | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) | 結手             |
| ベンジル              | (24B)フェル       | フェル            | フェル            | S   | 結手             | CH <sub>2</sub>    | O              |
| フェル               | フェル            | フェル            | フェル            | S   | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) | C=O            |
| プロピル              | フェル            | フェル            | フェル            | NMe | O              | (CH <sub>2</sub> ) | O              |
| CHCF <sub>3</sub> | (23B)フェル       | フェル            | フェル            | NMe | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) | 結手             |
| CHCHF             | (23B)フェル       | フェル            | フェル            | S   | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) | 結手             |

【0034】(3-1)次の一般式(c)、

【化19】



で表されるベンズイソキサゾール誘導体で、R<sup>1</sup>及びR<sup>3</sup> 50 がメチル基で、そしてA、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、X<sup>1</sup>、Y<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、

Z 及び Z の置換位置が表 8 に記載のもの。

【表 8】

【0035】

| A   | R <sup>1</sup>                                    | R <sup>2</sup> | Z | 位置 | X <sup>1</sup> | Y <sup>1</sup>                  | X <sup>2</sup> |
|-----|---|----------------|---|----|----------------|---------------------------------|----------------|
| NH  | 基   | 基              | O | 6  | 結合             | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | O              |
| O   | 基   | 基              | O | 6  | 結合             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | 結合             |
| NMe | 基   | 基              | O | 6  | 結合             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | 結合             |
| NH  | プロピル  | (20)基          | O | 6  | 結合             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | 結合             |
| NH  | ブチル   | (23)基          | O | 6  | 結合             | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | 結合             |
| S   | ペンチル  | (24)基          | O | 6  | 結合             | CH <sub>2</sub>                 | O              |
| S   | ヘキシル  | 基              | O | 6  | 結合             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | C=O            |
| NMe | ブチル   | 基              | O | 6  | O              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | O              |
| NMe | イソブチル   | (23)基          | O | 6  | 結合             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | 結合             |
| NMe | CF <sub>3</sub>                                   | (24)基          | O | 6  | 結合             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | 結合             |
| NE  | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                   | (23)基          | O | 6  | 結合             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | 結合             |
| S   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                   | (24)基          | S | 6  | 結合             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | 結合             |
| S   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>   | 基              | O | 6  | 結合             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | 結合             |
| NMe | シクロヘキシル   | 基              | O | 6  | 結合             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | 結合             |
| S   | シクロプロピル   | (20)基          | O | 6  | 結合             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | 結合             |
| NMe | アリル   | (23)基          | O | 6  | 結合             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | 結合             |
| S   | ビニル   | (230)基         | S | 7  | 結合             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | 結合             |
| NH  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> | (230)基         | O | 7  | 結合             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | 結合             |
| NH  | 2-プロパル  | (24)基          | S | 6  | 結合             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | 結合             |

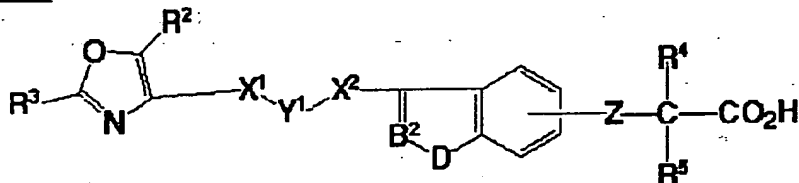
【0036】 (3-2) 上記一般式 (c) で表されるベンズイソキサゾール誘導体において、Y<sup>1</sup> がエチレンで、Z の置換位置が 7 位で、そして R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> が表 9 に記載のもの。

30 【表 9】

| R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | A  | Z | X <sup>1</sup> | X <sup>2</sup> |
|----------------|----------------|----------------|----------------|----|---|----------------|----------------|
| 基              | 基              | H              | H              | O  | O | 結合             | 結合             |
| プロピル           | (20)基          | 基              | 基              | NH | O | 結合             | O              |
| ブチル            | (20)基          | 基              | 基              | S  | S | NH             | 結合             |
| イソブチル          | (20)基          | 基              | 基              | NH | O | CNH            | 結合             |

【0037】 (4-1) 次の一般式 (d)、

【化 20】



で表される化合物で、X<sup>1</sup> が結合手で、そして R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、B<sup>1</sup>、D、Z、Z の位置、X<sup>1</sup> 及び Y<sup>1</sup> が表 10 に記載のもの。

【0038】

【表 10】

33

34

| R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B <sup>1</sup> | D   | Z | 位置 | X <sup>1</sup> | Y <sup>1</sup>                  |
|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----|---|----|----------------|---------------------------------|
| 芳              | 芳              | H              | H              | CH             | O   | O | 6  | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |
| 芳              | 芳              | 芳              | 芳              | CH             | O   | S | 6  | ∞              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |
| 芳              | 芳              | 芳              | 芳              | CH             | O   | O | 7  | ∞              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |
| 芳              | (23Q)芳         | 芳              | 芳              | CH             | NH  | O | 6  | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |
| ブピル            | (23Q)芳         | 芳              | 芳              | CH             | S   | O | 6  | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |
| ブピル            | (23Q)芳         | 芳              | 芳              | CH             | NMe | O | 6  | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |
| ブピル            | (24B)芳         | 芳              | 芳              | CH             | NBn | O | 6  | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |
| ペン             | (23B)芳         | 芳              | 芳              | CH             | NE  | S | 6  | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |
| ペル             | (2Q)芳          | 芳              | 芳              | CH             | NH  | O | 7  | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |
| ブピル            | (2M)芳          | 芳              | 芳              | N              | S   | S | 7  | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> |
| 芳              | (2NM)芳         | H              | H              | N              | S   | O | 7  | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |
| 芳              | (2NM)芳         | 芳              | 芳              | N              | O   | S | 6  | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |
| 芳              | (2B)芳          | 芳              | 芳              | N              | O   | O | 7  | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |
| 芳              | (3Q)芳          | 芳              | 芳              | CH             | NH  | S | 6  | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |
| ブピル            | (2Q)芳          | 芳              | 芳              | N              | O   | O | 7  | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |
| ペン             | (23Q)芳         | 芳              | 芳              | N              | O   | O | 6  | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |
| ブピル            | (23B)芳         | 芳              | 芳              | N              | O   | O | 6  | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |
| ブピル            | (24B)芳         | 芳              | 芳              | CH             | S   | O | 7  | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |
| 芳              | (2Q)芳          | 芳              | 芳              | CH             | O   | S | 7  | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |
| ブピル            | (24B)芳         | 芳              | 芳              | CH             | O   | O | 7  | NH             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |
| ブピル            | (2Q)芳          | 芳              | 芳              | N              | O   | O | 6  | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |

(表中、Bnはベンジル基を表す。)

してR<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、B<sup>1</sup>、D、Z、Zの置換位置、X<sup>1</sup>

【0039】(4-2)上記一般式(d)で表される化

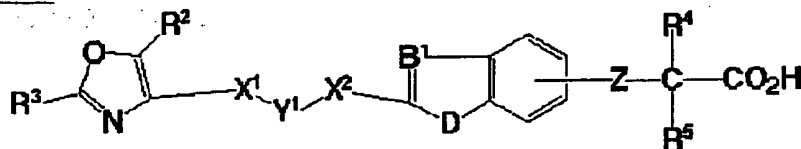
30 及びX<sup>2</sup>が表11に記載のもの。合物において、R<sup>1</sup>がメチル基で、Y<sup>1</sup>がエチレンで、そ

【表1.1】

| R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | B <sup>2</sup> | D  | Z | 位置 | X <sup>1</sup> | X <sup>2</sup> |
|----------------|----------------|----------------|----------------|----|---|----|----------------|----------------|
| 芳              | (3Q)芳          | 芳              | CH             | CH | O | 7  | NH             | S              |
| ブピル            | (34Q)芳         | 芳              | N              | S  | O | 6  | 結手             | S              |
| ブピル            | (2-14)芳        | 芳              | CH             | O  | O | 5  | 結手             | O              |
| 芳              | (2M)芳          | 芳              | CH             | NH | O | 6  | 結手             | O              |
| 芳              | (24Q)芳         | 芳              | CH             | S  | S | 5  | 結手             | O              |

【0040】(5-1)次の一般式(e)、

【化2.1】

で表される化合物で、ZがOで、Y<sup>1</sup>がエチレンで、そ

【0041】

して、そしてR<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、B<sup>1</sup>、D、Zの位

【表1.2】

置、X<sup>1</sup>及X<sup>2</sup>が表12に記載のもの。

35

36

| R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B <sup>1</sup> | D   | 位置 | X <sup>1</sup> | X <sup>2</sup> |
|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----|----|----------------|----------------|
| フル             | フル             | H              | H              | CH             | O   | 6  | 結手             | 結手             |
| フル             | フル             | フル             | フル             | CH             | O   | 7  | 〇〇             | 結手             |
| フル             | (230)フル        | フル             | フル             | CH             | NH  | 6  | 結手             | 結手             |
| フル             | (230)フル        | フル             | フル             | CH             | S   | 6  | 結手             | 結手             |
| フル             | (230)フル        | フル             | フル             | CH             | NMe | 6  | 結手             | 結手             |
| フル             | (23B)フル        | フル             | フル             | CH             | NBn | 6  | 結手             | 結手             |
| フル             | (20)フル         | フル             | フル             | CH             | NH  | 7  | 結手             | 結手             |
| フル             | (30)フル         | フル             | フル             | CH             | NH  | 7  | NHO            | S              |
| フル             | (340)フル        | フル             | フル             | N              | S   | 6  | 結手             | S              |
| フル             | (230)フル        | フル             | フル             | CH             | O   | 5  | 結手             | O              |
| フル             | (2NM)フル        | H              | H              | N              | S   | 7  | 結手             | 結手             |
| フル             | (2B)フル         | フル             | フル             | N              | O   | 7  | 結手             | 結手             |
| フル             | (20)フル         | フル             | フル             | N              | O   | 7  | 結手             | 結手             |
| フル             | (340)フル        | フル             | フル             | N              | O   | 6  | 結手             | 結手             |
| フル             | (24B)フル        | フル             | フル             | N              | O   | 6  | 結手             | 結手             |
| フル             | (24B)フル        | フル             | フル             | CH             | S   | 7  | 結手             | 結手             |
| フル             | (2M)フル         | フル             | フル             | CH             | NH  | 6  | 結手             | O              |
| フル             | (24B)フル        | フル             | フル             | CH             | O   | 7  | NHO            | 結手             |
| フル             | (20)フル         | フル             | フル             | N              | O   | 6  | 結手             | 結手             |

【0042】 (5-2) 上記一般式 (e) で表される化合物において、R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> がメチル基で、Z が S で、そしてそして R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、B<sup>1</sup>、D、Z の置換位置、X<sup>1</sup>、Y

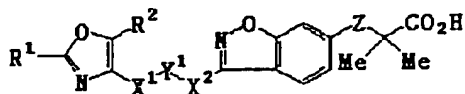
及び X<sup>2</sup> が表 13 に記載のもの。

【表 13】

| R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | B <sup>1</sup> | D   | 位置 | X <sup>1</sup> | Y <sup>1</sup>     | X <sup>2</sup> |
|----------------|----------------|----------------|-----|----|----------------|--------------------|----------------|
| フル             | フル             | CH             | O   | 6  | 〇〇             | (CH <sub>2</sub> ) | 結手             |
| フル             | (24B)フル        | CH             | Nフル | 6  | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) | 結手             |
| フル             | (2M)フル         | N              | S   | 7  | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) | 結手             |
| フル             | (2B)フル         | N              | O   | 6  | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) | 結手             |
| フル             | (30)フル         | CH             | NH  | 6  | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) | 結手             |
| フル             | (30)フル         | CH             | O   | 7  | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) | 結手             |
| フル             | (340)フル        | CH             | S   | 5  | 結手             | (CH <sub>2</sub> ) | O              |

【0043】 (6) 次の一般式

【化 22】



で表されるベンズイソキサゾール誘導体で、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、Y<sup>1</sup> 及び Z が表 14～22 に記載のもの。

【0044】

【表 14】

| R             | R'      | X   | Y                               | X'  | Z |
|---------------|---------|-----|---------------------------------|-----|---|
| (2-Cl)フェニル    | イソプロピル  | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 結合手 | 0 |
| (4-Cl)フェニル    | プロピル    | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 結合手 | 0 |
| (2-Cl)フェニル    | ヘキシル    | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 結合手 | 0 |
| (2-Cl)フェニル    | ペンシル    | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 結合手 | 0 |
| (2-H)フェニル     | プロピル    | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 結合手 | 0 |
| (2-Cl)フェニル    | エチル     | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 結合手 | 0 |
| (2-H)フェニル     | プロピル    | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 結合手 | 0 |
| (2-Cl)フェニル    | シクロプロピル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 結合手 | 0 |
| シクロヘキシル       | プロピル    | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 結合手 | 0 |
| (2-Cl)フェニル    | イソブチル   | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 結合手 | 0 |
| (2-Cl)フェニル    | t-ブチル   | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 結合手 | 0 |
| (2-F)フェニル     | イソプロピル  | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 結合手 | 0 |
| (4-t-ブチル)フェニル | イソプロピル  | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 結合手 | 0 |
| 2-ナフチル        | イソプロピル  | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 結合手 | 0 |
| (2-OH)フェニル    | イソプロピル  | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 結合手 | 0 |
| (2,4-Cl)フェニル  | イソプロピル  | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 結合手 | 0 |
| (2,6-Cl)フェニル  | イソプロピル  | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 結合手 | 0 |
| (2-F)フェニル     | イソプロピル  | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 結合手 | 0 |
| (2-OH)フェニル    | イソプロピル  | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 結合手 | 0 |
| (4-ブチル)フェニル   | イソプロピル  | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 結合手 | 0 |

[0045]

【表15】

| R                | R      | X  | Y                               | X  | Z |
|------------------|--------|----|---------------------------------|----|---|
| (2-OH,4-H)フェニル   | イソプロピル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| (2,4-H)フェニル      | イソプロピル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| (2-OH,3,4-H)フェニル | イソプロピル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| (2-OH,4-F)フェニル   | イソプロピル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| (2-Cl,4-OH)フェニル  | イソプロピル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| (2-Cl,4-F)フェニル   | イソプロピル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 1-ナフチル           | イソプロピル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 2-キノリル           | イソプロピル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 8-キノリル           | イソプロピル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 3-キノリル           | イソプロピル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 2-ヒリミル           | イソプロピル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 2-チエニル           | イソプロピル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 2-イミダゾリル         | イソプロピル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 2-インドリル          | イソプロピル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 2-ベンゾチエニル        | イソプロピル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 2-ベンズイミダゾリル      | イソプロピル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| (2-OH,4-H)フェニル   | プロピル   | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| (2,4-H)フェニル      | プロピル   | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| (2-OH)フェニル       | プロピル   | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| (2-OH,3,4-H)フェニル | プロピル   | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| (2-OH,4-F)フェニル   | プロピル   | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| (2-Cl,4-OH)フェニル  | プロピル   | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| (2-Cl,4-F)フェニル   | プロピル   | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |

[0046]

【表16】

41

42

| R                             | R    | X  | Y                               | X  | Z |
|-------------------------------|------|----|---------------------------------|----|---|
| 1-ナフチル                        | プロピル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 2-ナフチル                        | プロピル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 2-キノリル                        | プロピル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 8-キノリル                        | プロピル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 3-キノリル                        | プロピル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 2-ヒリミシル                       | プロピル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 2-チエシル                        | プロピル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 2-フラシル                        | プロピル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 2-イミダリル                       | プロピル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 2-インドリル                       | プロピル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 2-ベンゾチエシル                     | プロピル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 2-ベンゾイミダリル                    | プロピル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| (2-CH <sub>3</sub> ,4H)フェニル   | エチル  | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| (2,4H)フェニル                    | エチル  | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| (2-CH)フェニル                    | エチル  | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| (2-CH <sub>3</sub> ,3,4H)フェニル | エチル  | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| (2-CH <sub>3</sub> ,4F)フェニル   | エチル  | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| (2-Cl,4OH)フェニル                | エチル  | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| (2-Cl,4OH)フェニル                | エチル  | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 1-ナフチル                        | エチル  | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 2-ナフチル                        | エチル  | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 2-キノリル                        | エチル  | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 8-キノリル                        | エチル  | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |

[ 0 0 4 7 ]

[ 表 1 7 ]



| R                             | R   | X  | Y                               | X  | Z |
|-------------------------------|-----|----|---------------------------------|----|---|
| 3-キノリル                        | エナル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 2-ヒリミル                        | エナル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 2-チエニル                        | エナル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 2-フラニル                        | エナル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 2-イミダゾリル                      | エナル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 2-インドリル                       | エナル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 2-ベンズイミダゾリル                   | エナル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| (2-CH <sub>3</sub> ,4H)フェニル   | ブナル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| (2,4H)フェニル                    | ブナル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| (2-CH)フェニル                    | ブナル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| (2-CH <sub>3</sub> ,3,4H)フェニル | ブナル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| (2-CH <sub>3</sub> ,4OF3)フェニル | ブナル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| (2-CH <sub>3</sub> ,4OH)フェニル  | ブナル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| (2-CH <sub>3</sub> ,4OH)フェニル  | ブナル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 1-ナフナル                        | ブナル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 2-ナフナル                        | ブナル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 2-キノリル                        | ブナル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 8-キノリル                        | ブナル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 3-キノリル                        | ブナル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 2-ヒリミル                        | ブナル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 2-チエニル                        | ブナル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 2-フラニル                        | ブナル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 2-イミダゾリル                      | ブナル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |

[0048]

[表18]

| R              | R        | X  | Y                               | X  | Z |
|----------------|----------|----|---------------------------------|----|---|
| 2-インドリル        | フタル      | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 2-ベンゾチエニル      | フタル      | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| 2-ベンズイミダゾリル    | フタル      | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | 0 |
| (2-Q)フェニル      | イソプロピル   | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | S |
| (4-Q)フェニル      | プロピル     | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | S |
| (2-Q)フェニル      | ヘキシル     | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | S |
| (2-Q)フェニル      | ベンシル     | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | S |
| (2-M)フェニル      | プロピル     | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | S |
| (2,3-Q)フェニル    | エチル      | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | S |
| (2-Q)フェニル      | エチル      | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | S |
| (2-NQ)フェニル     | プロピル     | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | S |
| (2-Q)フェニル      | シクロプロピル  | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | S |
| シクロヘキシル        | プロピル     | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | S |
| (2-Q)フェニル      | イソブチル    | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | S |
| (2-Q)フェニル      | tert-ブチル | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | S |
| (2-F)フェニル      | イソプロピル   | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | S |
| (tert-ブチル)フェニル | イソプロピル   | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | S |
| 2-ナフチル         | イソプロピル   | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | S |
| (2-M)フェニル      | イソプロピル   | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | S |
| (2,4-Q)フェニル    | イソプロピル   | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | S |
| (2,6-Q)フェニル    | イソプロピル   | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | S |
| (2,6-F)フェニル    | イソプロピル   | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | S |
| (2-Q)フェニル      | イソプロピル   | 結手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結手 | S |

[0049]

[表19]

| R            | R    | X  | Y      | X  | Z |
|--------------|------|----|--------|----|---|
| (4-7)アール     | イアール | 結手 | 0-20-2 | 結手 | S |
| (20-4M)アール   | イアール | 結手 | 0-20-2 | 結手 | S |
| (24M)アール     | イアール | 結手 | 0-20-2 | 結手 | S |
| (20-34M)アール  | イアール | 結手 | 0-20-2 | 結手 | S |
| (20-40-3)アール | イアール | 結手 | 0-20-2 | 結手 | S |
| (20-40M)アール  | イアール | 結手 | 0-20-2 | 結手 | S |
| (20-40R)アール  | イアール | 結手 | 0-20-2 | 結手 | S |
| 1-ナール        | イアール | 結手 | 0-20-2 | 結手 | S |
| 2-キール        | イアール | 結手 | 0-20-2 | 結手 | S |
| 8-キール        | イアール | 結手 | 0-20-2 | 結手 | S |
| 3-キール        | イアール | 結手 | 0-20-2 | 結手 | S |
| 2-ピール        | イアール | 結手 | 0-20-2 | 結手 | S |
| 2-チール        | イアール | 結手 | 0-20-2 | 結手 | S |
| 2-フール        | イアール | 結手 | 0-20-2 | 結手 | S |
| 2-イダール       | イアール | 結手 | 0-20-2 | 結手 | S |
| 2-イドール       | イアール | 結手 | 0-20-2 | 結手 | S |
| 2-ベンアール      | イアール | 結手 | 0-20-2 | 結手 | S |
| 2-ベズイダール     | イアール | 結手 | 0-20-2 | 結手 | S |
| (20-4M)アール   | アール  | 結手 | 0-20-2 | 結手 | S |
| (24M)アール     | アール  | 結手 | 0-20-2 | 結手 | S |
| (20)アール      | アール  | 結手 | 0-20-2 | 結手 | S |
| (20-34M)アール  | アール  | 結手 | 0-20-2 | 結手 | S |
| (20-40-3)アール | アール  | 結手 | 0-20-2 | 結手 | S |

[ 0 0 5 0 ]

[ 表 2 0 ]

| R                  | R    | X   | Y                               | X'  | Z |
|--------------------|------|-----|---------------------------------|-----|---|
| (2-Cl,4-OMe)フェニル   | プロピル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| (2-Cl,4-OMe)フェニル   | プロピル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| 1-ナフチル             | プロピル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| 2-ナフチル             | プロピル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| 2-キノリル             | プロピル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| 8-キノリル             | プロピル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| 3-キノリル             | プロピル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| 2-ヒリミシル            | プロピル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| 2-チエニル             | プロピル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| 2-フラニル             | プロピル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| 2-イミダゾリル           | プロピル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| 2-インドリル            | プロピル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| 2-ベンゾチエニル          | プロピル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| 2-ベンズイミダゾリル        | プロピル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| (2-OMe,4-Me)フェニル   | エチル  | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| (2,4-Me)フェニル       | エチル  | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| (2-OMe)フェニル        | エチル  | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| (2-OMe,3,4-Me)フェニル | エチル  | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| (2-OMe,4-OMe)フェニル  | エチル  | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| (2-Cl,4-OMe)フェニル   | エチル  | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| (2-Cl,4-OMe)フェニル   | エチル  | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| 1-ナフチル             | エチル  | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| 2-ナフチル             | エチル  | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |

[0051]

[表 21]

51

52

| R                             | R   | X   | Y                               | X   | Z |
|-------------------------------|-----|-----|---------------------------------|-----|---|
| 2-キノリル                        | エチル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| 8-キノリル                        | エチル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| 3-キノリル                        | エチル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| 2-ヒリミシル                       | エチル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| 2-チエニル                        | エチル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| 2-フランニル                       | エチル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| 2-イミダゾリル                      | エチル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| 2-インドリル                       | エチル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| 2-ベンゾチエニル                     | エチル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| 2-ベンゾイミダゾリル                   | エチル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| (2-CH <sub>3</sub> ,4H)フェニル   | ブチル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| (2,4H)フェニル                    | ブチル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| (2-CH <sub>3</sub> )フェニル      | ブチル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| (2-CH <sub>3</sub> ,3,4H)フェニル | ブチル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| (2-CH <sub>3</sub> ,4F3)フェニル  | ブチル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| (2-Cl <sub>2</sub> ,4OH)フェニル  | ブチル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| (2-Cl <sub>2</sub> ,4OH)フェニル  | ブチル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| 1-ナフチル                        | ブチル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| 2-ナフチル                        | ブチル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| 2-キノリル                        | ブチル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| 8-キノリル                        | ブチル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| 3-キノリル                        | ブチル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| 2-ヒリミシル                       | ブチル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |

【0052】

【表22】

| R           | R   | X   | Y                               | X   | Z |
|-------------|-----|-----|---------------------------------|-----|---|
| 2-チエニル      | ブチル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| 2-フランニル     | ブチル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| 2-イミダゾリル    | ブチル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| 2-インドリル     | ブチル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| 2-ベンゾチエニル   | ブチル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |
| 2-ベンゾイミダゾリル | ブチル | 結合手 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 結合手 | S |

【0053】次に本発明の薬理効果について述べる。本発明化合物のPPAR $\delta$ 活性化作用は、CV-1細胞に受容体プラスミド (GAL4-hPPAR $\delta$  LB D)、ルシフェラーゼ発現プラスミド (UASx4-T K-LUC) 及び $\beta$ -ガラクトシダーゼ ( $\beta$ -GAL) 発現プラスミドをDMRIE-Cにより遺伝子導入後、本発明化合物又は比較化合物であるL-165041の存在下、4.0時間培養後、可溶化細胞をルシフェラーゼ活性及び $\beta$ -GAL活性を測定することにより求めた。尚、ルシフェラーゼ活性は $\beta$ -GAL活性で補正し、L

-165041で処理した細胞のルシフェラーゼ活性を100%として、相対的なリガンド活性を算出した。

(後記の実施例10)

【0054】表23から明らかなように本発明化合物 (実施例1~7) はL-165041に比べ、同等又はそれ以上のPPAR $\delta$ 活性化作用を示した。また、表24から同じく実施例9-1~実施例9-22記載の本発明化合物もL-165041に比べ、同等又はそれ以上のPPAR $\delta$ 活性化作用を示した。従って、本発明の一般式(I)で表される化合物は、優れたPPAR $\delta$ 活性

化作用を有することから、血糖降下剤、脂質低下剤、肥満、シンドローム X、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、循環器系疾患、過食症、虚血性疾患、肺ガン、乳がん、結腸ガン、大腸ガン、卵巣ガン等の悪性腫瘍、アルツハイマー病、炎症性疾患、骨粗鬆症 (Mano H. et. Al., (2000) J. Biol. Chem., 275:8126-8132)、パセドウ病眼症、副腎白質ジストロフィー等の予防、あるいは治療剤として期待される。

【0055】本発明化合物は、ヒトに対して一般的な経口投与又は非経口投与のような適当な投与方法によって投与することができる。製剤化するためには、製剤の技術分野における通常の方法で錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、懸濁剤、注射剤、坐薬等の剤型に製造することができる。これらの調製には、通常の賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、色素、希釈剤などが用いられる。ここで、賦形剤としては、乳糖、D-マンニトール、結晶セルロース、ブドウ糖などが、崩壊剤としては、デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム (CMC-Ca) などが、滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどが、結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ゼラチン、ポリビニルピロリドン (PVP) などが挙げられる。

【0056】投与量は通常成人においては、注射剤で有効成分である本発明化合物を1日約0.1mg~100mg、経口投与で1日1mg~2000mgであるが、年齢、症状等により増減することができる。次に、実施例を挙げ本発明を更に詳細に説明するが本発明はこれらに限定されるものではない。

【0057】

【実施例】実施例1

2-[ [3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル] オキシ] -2-メチルプロピオン酸

(1) 6-アセトアミド-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール

6-アセトアミド-3-メチル-1, 2-ベンズイソキサゾール (1.50g, 7.89mmol) を乾燥 THF (25mL) に溶解させた後、窒素雰囲気下、-78℃にて2MのLDA (9.0mL, 18.0mmol) を10分間かけて滴下し、さらに同条件で10分間攪拌した。続いて常法に従い合成した4-ヨードメチル-5-メチル-2-フェニルオキサゾールのTHF溶液

(1.90g, 7.89mmol/4.0mL) を5分間で滴下し、更に同条件で30分間攪拌した。反応終了を確認した後、室温に戻し飽和の塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を分取後、水、食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾取

した。酢酸エチルを減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-クロロホルム/メタノール=100/1) にて精製し上記の標題化合物を白色結晶 (910mg) として得た。(収率32%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 2.14 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.02 (t, 2H, J=8Hz), 3.32 (t, 2H, J=8Hz), 7.13 (dd, 1H, J=1, 9Hz), 7.35-7.45 (m, 4H), 7.83 (br-s, 1H), 7.9-8.0 (m, 2H), 8.08 (d, 1H, J=1Hz)

【0058】(2) 6-アミノ-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール

上記方法で得られた6-アセトアミド-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール (700mg, 1.9mmol) を1N塩酸 (9mL) に懸濁させた後、反応温度を100℃に上げ6時間加熱還流した。反応終了を確認した後、室温に戻し飽和の炭酸ナトリウム水溶液を加え中和した。酢酸エチルを加え有機層を分取した後、飽和の食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濾過した。溶媒を減圧留去することで残渣に標題化合物を白色結晶 (530mg) として得た。(収率86%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 2.15 (s, 3H), 3.00 (t, 2H, J=8Hz), 3.27 (t, 2H, J=8Hz), 4.01 (br-s, 2H), 6.54 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 6.70 (d, 1H, J=2Hz), 7.2-7.5 (m, 4H), 8.0-8.2 (m, 2H).

【0059】(3) 6-ハイドロキシ-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール

上記方法で得られた6-アミノ-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール (2.14g, 6.72mmol) を25%硫酸 (40mL) に懸濁させた後、氷冷中で亜硝酸ナトリウム水溶液 (487mg/2.5mL) を10分間で滴下した。同条件下で45分間攪拌した後、加熱還流中の75%硫酸水溶液 (30mL) に約30分間かけて滴下した。滴下終了後、同条件下で20時間還流した。反応終了を確認した後、室温に戻し氷冷水にかけた。ジエチルエーテル (100mL×2) にて抽出した後、エーテル溶液に1Nの水酸化ナトリウム溶液 (200mL×3) を加え逆抽出した。続いて水酸化ナトリウム溶液を氷冷下にて3N塩酸を加え酸性とし酢酸エチルを加え有機層を分取した。有機層を飽和の食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した。溶媒を減圧留去することで粗体の標題化合物を褐色固体 (1.1g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ : 2.23 (s, 3H), 3.02 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.26 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.71 (dd, 1H,  $J=2, 9\text{Hz}$ ), 6.90 (d, 1H,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.26 (d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.4-7.5 (m, 3H), 7.59 (br-s, 1H), 7.9-8.0 (m, 2H).

【0060】(4) 2-[3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

6-ハイドロキシ-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール (200mg, 0.60mmol), 2-ブロモ-2-メチルプロピオン酸エチル (156mg, 0.80mmol), 炭酸カリウム (111mg, 0.80mmol) をメチルエチルケトン (10mL) に懸濁させた後、反応温度を80℃に上げ加熱還流した。12時間後、更に2-ブロモ-2-メチルプロピオン酸エチル (156mg, 0.80mmol)、炭酸カリウム (111mg, 0.80mmol) を加え20時間加熱還流した。反応終了を確認した後、室温に戻し、不溶物を濾過、更にメチルエチルケトンにて洗浄し溶媒を留去した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し上記の標題化合物を無色油状物 (230mg) として得た。(収率89%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ : 1.23 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.64 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 3.02 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.31 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.24 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.80 (dd, 1H,  $J=2, 9\text{Hz}$ ), 6.88 (d, 1H,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.38 (d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.4-7.5 (3H, m), 7.9-8.0 (m, 2H).

【0061】(5) 2-[3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

上記方法で得られた2-[3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル (220mg, 0.51mmol) をメタノール/THF/水 (3mL/1mL/1mL) の混合溶媒に溶解させた後、水酸化リチウム1水和物 (100mg) を加えた。室温にて20時間攪拌し原料の消失を確認した。反応溶液を氷冷した後、希塩酸を加えた。(pH 4程度) 析出した結晶を分取した後、水 (40mL) で洗浄し2晩風乾し、更に減圧乾燥することで上記の標題化合物を白色結晶 (170mg) として

得た。(収率83%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 1.77 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.96 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.25 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.86 (dd, 1H,  $J=2, 9\text{Hz}$ ), 6.96 (d, 1H,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.45-7.5 (m, 3H), 7.71 (d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.85-7.95 (m, 2H), 13.2 (br s, 1H).

【0062】実施例2

2-[3-[2-(5-エチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸  
実施例1と同様の手法で以下の中間体及び標題化合物を得た。

(1) 6-アセトアミド-3-[2-(5-エチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール

収率15%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ : 1.08 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.21 (s, 3H), 2.51 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.03 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.34 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.09 (d, 1H,  $J=1, 9\text{Hz}$ ), 7.41 (br-s, 1H), 7.4-7.5 (m, 4H), 7.95-8.00 (m, 2H), 8.07 (d, 1H,  $J=1\text{Hz}$ ).

【0063】(2) 6-アミノ-3-[2-(5-エチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール

収率96%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ : 1.01 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.51 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.03 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.27 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.02 (brs, 2H), 6.54 (dd, 1H,  $J=2, 9\text{Hz}$ ), 6.69 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.26 (d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.4-7.5 (3H, m), 7.95-8.00 (m, 2H).

【0064】(3) 6-ハイドロキシ-3-[2-(5-エチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール

収率53%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ : 1.11 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.55 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.03 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.29 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.95-6.05 (br, 1H), 6.72 (dd, 2H,  $J=2, 9\text{Hz}$ ), 6.91 (d, 1H,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.31 (dd, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.4-7.5 (m, 3

57

H), 7.95-8.0 (m, 2H).

【0065】(4) 2-[ [3-[2-(5-エチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル] オキシ] -2-メチルプロピオン酸エチル

収率88%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 1.07 (t, 3H, J=7Hz), 1.23 (t, 3H, J=7Hz), 1.64 (s, 6H), 2.51 (q, 2H, J=7Hz), 3.02 (t, 2H, J=7Hz), 3.32 (t, 2H, J=7Hz), 4.23 (q, 2H, J=7Hz), 6.79 (dd, 2H, J=2, 9Hz), 6.88 (d, 1H, J=2Hz), 7.37 (d, 1H, J=9Hz), 7.4-7.5 (m, 3H), 7.95-8.0 (m, 2H).

【0066】(5) 2-[ [3-[2-(5-エチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル] オキシ] -2-メチルプロピオン酸

収率73%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 1.3 (t, 3H, J=7Hz), 1.69 (s, 6H), 2.58 (q, 2H, J=7Hz), 3.02 (t, 2H, J=7Hz), 3.22 (t, 2H, J=7Hz), 6.79 (dd, 2H, J=2, 9Hz), 7.01 (1H, d, J=2Hz), 7.22 (1H, d, J=9Hz), 7.4-7.5 (m, 3H), 7.95-8.0 (m, 2H)

【0067】実施例3

2-[ [3-[2-(5-プロピル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル] オキシ] -2-メチルプロピオン酸  
実施例1と同様の手法で以下の中間体及び標題化合物を得た。

(1) 6-アセトアミド-3-[2-(5-プロピル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 0.87 (t, 3H, J=7Hz), 1.55-1.70 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.49 (t, 2H, J=7Hz), 3.04 (t, 2H, J=7Hz), 3.35 (t, 2H, J=7Hz), 7.12 (dd, 1H, J=1, 9Hz), 7.2-7.6 (m, 5H), 7.95-8.05 (m, 2H), 8.01 (d, 1H, J=1Hz)

【0068】(2) 6-アミノ-3-[2-(5-プロピル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール

2工程収率41%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 0.87 50

58

(t, 3H, J=7Hz), 1.55-1.70 (m, 2H), 2.49 (t, 2H, J=7Hz), 3.01 (t, 2H, J=7Hz), 3.26 (t, 2H, J=7Hz), 4.00 (br-s, 2H), 6.55 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 6.70 (d, 1H, J=2Hz), 7.30 (d, 1H, J=9Hz), 7.4-7.45 (m, 3H), 7.95-8.05 (m, 2H).

10 【0069】(3) 6-ヒドロキシ-3-[2-(5-プロピル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール

収率53%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 0.91 (t, 3H, J=7Hz), 1.55-1.70 (m, 2H), 2.56 (t, 2H, J=7Hz), 3.02 (t, 2H, J=8Hz), 3.25 (t, 2H, J=8Hz), 6.74 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 6.91 (d, 1H, J=2Hz), 7.28 (d, 1H, J=9Hz), 7.4-7.45 (m, 3H), 7.95-8.00 (m, 2H), 8.15 (br-s, 1H).

20 【0070】(4) 2-[ [3-[2-(5-プロピル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル] オキシ] -2-メチルプロピオン酸エチル

収率70%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 0.85 (t, 3H, J=7Hz), 1.23 (t, 3H, J=7Hz), 1.5-1.60 (m, 2H), 1.64 (s, 6H), 2.48 (t, 2H, J=7Hz), 3.02 (t, 2H, J=8Hz), 3.32 (t, 2H, J=8Hz), 4.23 (q, 2H, J=7Hz), 6.80 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 6.88 (d, 1H, J=2Hz), 7.40 (d, 1H, J=9Hz), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.95-8.00 (m, 2H).

【0071】(5) 2-[ [3-[2-(5-プロピル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル] オキシ] -2-メチルプロピオン酸

収率94%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 0.85 (t, 3H, J=7Hz), 1.5-1.65 (m, 2H), 1.64 (s, 6H), 2.55 (t, 2H, J=7Hz), 3.03 (t, 2H, J=8Hz), 3.19 (t, 2H, J=8Hz), 6.76 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 7.00 (d, 1H, J=2Hz), 7.20 (d, 1H, J=9Hz), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.95-8.00 (m, 2

H).



## 【0072】実施例4

2-[[3-[2-(5-プロピル-2-(2-クロロフェニル)-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例1と同様の手法で以下の中間体及び標題化合物を得た。

(1) 6-アセトアミド-3-[2-(5-プロピル-2-(2-クロロフェニル)-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

収率14%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 0.85 (t, 3H, J=7Hz), 1.45-1.60 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.46 (t, 2H, J=7Hz), 3.06 (t, 2H, J=7Hz), 3.36 (t, 2H, J=7Hz), 7.12 (dd, 1H, J=1, 9Hz), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.4-7.6 (m, 2H), 7.9-8.0 (m, 2H), 8.07 (d, 1H, J=1Hz)

【0073】(2) 6-アミノ-3-[2-(5-プロピル-2-(2-クロロフェニル)-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

収率80%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 0.87 (t, 3H, J=7Hz), 1.45-1.60 (m, 2H), 2.49 (t, 2H, J=7Hz), 3.03 (t, 2H, J=7Hz), 3.29 (t, 2H, J=7Hz), 4.00 (br-s, 2H), 6.56 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 6.70 (d, 1H, J=2Hz), 7.28 (d, 1H, J=9Hz), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.4-7.6 (m, 1H), 7.9-8.0 (m, 1H)

【0074】(3) 6-ヒドロキシ-3-[2-(5-プロピル-2-(2-クロロフェニル)-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

収率34%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 0.87 (t, 3H, J=7Hz), 1.45-1.60 (m, 2H), 2.51 (t, 2H, J=7Hz), 3.10 (t, 2H, J=7Hz), 3.31 (t, 2H, J=7Hz), 6.1-6.2 (br, 1H), 6.74 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 6.91 (d, 1H, J=2Hz), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.4-7.5 (m, 1H), 7.9-8.0 (m, 1H)

【0075】(4) 2-[[3-[2-(5-プロピル-2-(2-クロロフェニル)-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

収率63%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 0.87

(t, 3H, J=7Hz), 1.23 (t, 3H, J=7Hz), 1.45-1.60 (m, 2H), 1.64 (s, 6H), 2.48 (t, 2H, J=7Hz), 3.05 (t, 2H, J=7Hz), 3.33 (t, 2H, J=7Hz), 4.24 (q, 2H, J=7Hz), 6.80 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 6.88 (d, 1H, J=2Hz), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.4-7.5 (m, 1H), 7.9-8.0 (m, 1H).

【0076】(5) 2-[[3-[2-(5-プロピル-2-(2-クロロフェニル)-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

収率80%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 0.86 (t, 3H, J=7Hz), 1.45-1.60 (m, 2H), 1.66 (s, 6H), 2.52 (t, 2H, J=7Hz), 3.04 (t, 2H, J=7Hz), 3.29 (t, 2H, J=7Hz), 4.24 (q, 2H, J=7Hz), 6.82 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 7.00 (d, 1H, J=2Hz), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.4-7.5 (m, 1H), 7.9-8.0 (m, 1H).

## 【0077】実施例5

2-[[3-[2-(5-ブチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例1と同様の手法で以下の中間体及び標題化合物を得た。

(1) 6-アセトアミド-3-[2-(5-ブチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

収率13%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 0.87 (t, 3H, J=7Hz), 1.22-1.30 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.49 (t, 2H, J=7Hz), 3.03 (t, 2H, J=7Hz), 3.34 (t, 2H, J=7Hz), 7.10 (dd, 1H, J=1, 9Hz), 7.3-7.5 (m, 5H), 7.95-8.05 (m, 2H), 8.01 (d, 1H, J=1Hz)

【0078】(2) 6-アミノ-3-[2-(5-ブチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

収率86%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 0.87 (t, 3H, J=7Hz), 1.2-1.35 (m, 2H), 1.40-1.50 (m, 2H), 2.50 (t, 2H, J=7Hz), 3.01 (t, 2H, J=7Hz), 3.26 (t, 2H, J=7Hz), 4.0

3 (br-s, 2H), 6.54 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 6.70 (d, 1H, J=2Hz), 7.29 (d, 1H, J=9Hz), 7.4-7.45 (m, 3H), 7.95-8.05 (m, 2H).

[0079] (3) 6-ハイドロキシ-3-[2-(5-ブチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

収率34%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 0.89 (t, 3H, J=7Hz), 1.2-1.40 (m, 2H), 1.40-1.50 (m, 2H), 2.55 (t, 2H, J=7Hz), 3.02 (t, 2H, J=7Hz), 3.27 (t, 2H, J=7Hz), 6.71 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 6.91 (d, 1H, J=2Hz), 7.29 (d, 1H, J=9Hz), 7.4-7.45 (m, 3H), 7.9-8.0 (m, 2H).

[0080] (4) 2-[3-[2-(5-ブチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ-2-メチルプロピオン酸エチル

収率76%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 0.87 (t, 3H, J=7Hz), 1.33 (t, J=7Hz), 1.2-1.3 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.64 (s, 6H), 2.50 (t, 2H, J=7Hz), 3.02 (t, 2H, J=7Hz), 3.32 (t, 2H, J=7Hz), 4.23 (q, 2H, J=7Hz), 6.79 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 6.88 (d, 1H, J=2Hz), 7.39 (d, 1H, J=9Hz), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.9-8.00 (m, 2H).

[0081] (5) 2-[3-[2-(5-ブチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ-2-メチルプロピオン酸

収率82%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 0.88 (t, 3H, J=7Hz), 1.2-1.4 (m, 2H), 1.45-1.6 (m, 2H), 1.64 (s, 6H), 2.56 (t, 2H, J=7Hz), 3.01 (t, 2H, J=7Hz), 3.22 (t, 2H, J=7Hz), 6.79 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 7.00 (d, 1H, J=2Hz), 7.24 (d, 1H, J=9Hz), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.9-8.05 (m, 2H).

[0082] 実施例6

2-[3-[2-(2,5-ジフェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ-2-メチルプロピオン酸

実施例1と同様の手法で以下の中間体及び標題化合物を得た。

(1) 6-アセトアミド-3-[2-(2,5-ジフェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

収率21%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 2.21 (s, 3H), 3.35-3.50 (m, 4H), 7.15 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.4-7.55 (m, 5H), 7.55 (d, 1H, J=9Hz), 7.60 (dd, 2H, J=1, 9Hz), 8.04 (d, 1H, J=1Hz), 8.05-8.15 (m, 2H).

[0083] (2) 6-アミノ-3-[2-(2,5-ジフェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

収率84%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 3.35-3.45 (m, 4H), 4.01 (s, 2H), 6.58 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 6.70 (d, 1H, J=2Hz), 7.3-7.6 (m, 7H), 7.6-7.65 (m, 2H), 8.1-8.15 (m, 2H).

[0084] (3) 6-ハイドロキシ-3-[2-(2,5-ジフェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

収率34%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 3.35-3.45 (m, 4H), 6.3 (brs, 1H), 6.76 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 6.91 (d, 1H, J=2Hz), 7.3-7.6 (m, 7H), 7.62 (dd, 2H, J=2, 9Hz), 8.1-8.15 (m, 2H).

[0085] (4) 2-[3-[2-(2,5-ジフェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ-2-メチルプロピオン酸エチル

収率55%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 1.22 (t, 3H, J=7Hz), 1.64 (s, 6H), 3.35-3.50 (m, 4H), 4.23 (q, 2H, J=7Hz), 6.82 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 6.87 (d, 1H, J=2Hz), 7.3-7.55 (m, 7H), 7.55-7.6 (m, 2H), 8.05-8.15 (m, 2H).

[0086] (5) 2-[3-[2-(2,5-ジフェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ-2-メチルプロピオン酸

50 収率 定量的

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 1.67 (s, 6H), 3.35-3.45 (m, 4H), 6.85 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 7.00 (d, 1H, J=2Hz), 7.37-5.5 (m, 7H), 7.55-7.6 (m, 2H), 8.05-8.15 (m, 2H).

【0087】実施例7

2-[ [3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリル) エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル] オキシ] -2-メチルプロピオン酸

実施例1と同様の手法で以下の中間体及び標題化合物を得た。

(1) 6-アセトアミド-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリル) エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール

収率21%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 2.21 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 3.21 (t, 2H, J=8Hz), 3.41 (t, 2H, J=8Hz), 7.07 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 7.34 (d, 1H, J=9Hz), 7.35-7.50 (m, 4H), 7.85-7.9 (m, 2H), 8.06 (d, 1H, J=1Hz)

【0088】(2) 6-アミノ-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリル) エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール

収率89%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 2.24 (s, 3H), 3.22 (t, 2H, J=7Hz), 3.37 (t, 2H, J=7Hz), 6.54 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 6.69 (1H, d, J=2Hz), 7.22 (d, 1H, J=9Hz), 7.4-7.55 (m, 3H), 7.9-8.0 (m, 2H).

【0089】(3) 6-ヒドロキシ-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリル) エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール

収率44%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 2.24 (s, 3H), 3.25 (t, 2H, J=7Hz), 3.36 (t, 2H, J=7Hz), 6.74 (d, 1H, J=9Hz), 6.91 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, J=9Hz), 7.35-7.45 (m, 3H), 7.8-7.9 (m, 2H).

【0090】(4) 2-[ [3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリル) エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル] オキシ] -2-メチルプロピオン酸エチル

収率71%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 1.23 (t, 3H, J=7Hz), 1.64 (s, 6H),

2.24 (s, 3H), 3.21 (t, 2H, J=7Hz), 3.39 (t, 2H, J=7Hz), 4.24 (q, 2H, J=7Hz), 6.79 (d, 1H, J=2, 9Hz), 6.88 (d, 1H, J=2Hz), 7.30 (d, 1H, J=9Hz), 7.35-7.45 (m, 3H), 7.85-7.90 (m, 2H).

【0091】(5) 2-[ [3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリル) エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル] オキシ] -2-メチルプロピオン酸

収率 64%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 1.66 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 3.21 (t, 2H, J=7Hz), 3.36 (t, 2H, J=7Hz), 6.81 (d, 1H, J=2, 9Hz), 7.01 (d, 1H, J=2Hz), 7.28 (d, 1H, J=9Hz), 7.35-7.45 (m, 3H), 7.85-7.90 (m, 2H).

【0092】実施例8

[ [3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル] オキシ] 酢酸

(1) [ [3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル] オキシ] 酢酸エチル

実施例1の合成中間体6-ヒドロキシ-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール (200mg, 0.60mmol)、プロモ酢酸エチル (134mg, 0.80mmol)、炭酸カリウム (111mg, 0.80mmol) をメチルエチルケトン (10mL) に懸濁させた後、反応温度を80℃に上げ15時間加熱還流した。反応終了を確認した後、不溶物を濾過、更にメチルエチルケトンにて洗浄し溶媒を留去した。この残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し上記の標題化合物を無色油状物として得た。(収率99%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 1.26 (t, 3H, J=7Hz), 2.15 (s, 3H), 3.02 (t, 2H, J=7Hz), 3.32 (t, 2H, J=7Hz), 4.29 (q, 2H, J=7Hz), 4.67 (s, 2H), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.35-7.5 (m, 4H), 7.95-8.00 (m, 2H).

【0093】(2) [ [3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル] オキシ] 酢酸

実施例1と同様の方法で標題化合物を得た。

収率64%

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ: 2.

65

1.8 (s, 3H), 2.96 (t, 2H, J=7Hz), 3.25 (t, 2H, J=7Hz), 4.73 (s, 2H), 6.94 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 7.16 (d, 1H, J=2Hz), 7.45-7.5 (m, 3H), 7.09 (d, 1H, J=9Hz), 7.85-7.9 (2H, m).

【0094】実施例9

実施例1と同様な方法で以下の化合物を得た。

(実施例9-1)

2-[[3-[2-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

白色結晶

mp. 100-105°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ; 1.13 (6H, d, J=7Hz) 1.63 (6H, s)

2.9-3.0 (1H, m)

3.04 (2H, t, J=7Hz) 3.27 (2H, t, J=7Hz) 6.80 (1H, dd, J=2, 9Hz) 20

6.99 (1H, d, J=2Hz)

7.24 (1H, d, J=9Hz)

7.3-7.4 (2H, m)

7.35-7.50 (1H, m)

7.80-7.95 (1H, m)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> 3000, 2950, 2900, 1720, 1700, 1620, 1610, 1560, 1520, 1500, 1475, 1460, 1440, 1400, 1380, 1280, 1180, 1140, 1120, 1040, 1020, 980, 840, 780, 740.

【0095】(実施例9-2)

2-[[3-[2-[2-(4-クロロフェニル)-5-プロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

白色結晶

mp 156-158°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ; 0.88 (3H, t, J=7Hz) 1.52-1.61 (2H, m)

1.69 (6H, s)

2.53 (2H, t, J=7Hz) 3.00 (2H, t, J=7Hz) 3.20 (2H, t, J=7Hz)

6.79 (1H, dd, J=2, 8Hz) 6.99 (1H, d, J=2Hz) 7.23 (1H, d, J=8Hz)

7.42 (2H, d, J=8Hz) 7.92 (2H, d, J=8Hz)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2873, 1620, 151 50

66

8, 1497, 1479, 1392, 1385, 1282, 1188, 1144, 1095, 984, 843, 835, 816, 742

【0096】(実施例9-3)

2-[[3-[2-[2-(2-クロロフェニル)-5-ヘキシル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

無色油状物

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ; 0.86 (3H, t, J=7Hz), 1.2-1.3 (6H, m), 1.45-1.55 (2H, m), 1.66 (6H, s), 2.55 (2H, t, J=7Hz), 3.20 (2H, t, J=8Hz), 3.25 (2H, t, J=8Hz), 6.80 (1H, dd, J=3 and 10Hz), 6.98 (1H, d, J=3Hz), 7.2-7.4 (3H, m), 7.50 (1H, d, J=3Hz), 7.90 (1H, dd, J=3 and 9Hz).

【0097】(実施例9-4)

2-[[3-[2-[2-[5-ベンジル-2-(2-クロロフェニル)-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

無色油状物

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ; 1.66 (6H, s) 3.07 (2H, t, J=7Hz) 3.26 (2H, t, J=7Hz) 3.93 (2H, s) 6.80 (1H, dd, J=3 and 9Hz) 6.97 (1H, d, J=3Hz) 7.15-7.40 (8H, m) 7.47 (1H, d, J=9Hz) 7.86 (1H, dd, J=2 and 8Hz)

【0098】(実施例9-5)

2-[[3-[2-[2-(2-メチルフェニル)-5-プロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

黄色油状物

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ; 0.87 (3H, t, J=7Hz) 1.55 (2H, t, J=7Hz, 7Hz) 1.66 (6H, s) 2.52 (2H, t, J=7Hz) 2.61 (3H, s) 3.02 (2H, t, J=7Hz) 3.28 (2H, t, J=7Hz) 6.82 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz) 7.01 (1H, d, J=2Hz) 7.2-7.4 (4H, m) 7.89 (1H, d, J=7Hz).

【0099】(実施例9-6)

2-[[3-[2-[2-(2,3-ジクロロフェニル)-5-エチル-4-オキサゾリル]エチル]-1,

67

2-ベンズイソキサゾール-6-イル] オキシ] -2-メチルプロピオン酸

無色油状物

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ; 1.10 (3H, t, J=8Hz), 1.67 (6H, s), 2.57 (2H, t, J=8Hz), 3.03 (2H, t, J=8Hz), 3.27 (2H, t, J=8Hz), 6.82 (1H, dd, J=2 and 9Hz), 6.99 (1H, d, J=2Hz), 7.25~7.30 (2H, m), 7.55 (1H, dd, J=2 and 8 Hz), 7.79 (1H, dd, J=2 and 8 Hz)

[0100] (実施例9-7)

2-[ [3-[2-[2-(2-クロロフェニル)-5-エチル-4-オキサゾリル] エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル] オキシ] -2-メチルプロピオン酸

白色アモルファス

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ; 1.11 (3H, t, J=7Hz) 1.66 (6H, s) 2.57 (2H, q, J=7Hz) 3.02 (2H, t, J=7Hz) 3.25 (2H, t, J=7Hz) 6.80 (1H, dd, J=2, 8Hz) 6.98 (1H, d, J=2Hz) 7.23 (1H, d, J=8Hz) 7.32~7.50 (3H, m) 7.89 (1H, m)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2981, 2939, 2519, 1697, 1622, 1572, 1543, 1518, 1497, 1462, 1441, 1419, 1392, 1385, 1350, 1284, 1282, 1205, 1178, 1144, 1088, 1055, 984, 943, 858, 839, 812, 754, 750, 735, 688, 604, 586

[0101] (実施例9-8)

2-[ [3-[2-[2-(2-ニトロフェニル)-5-プロピル-4-オキサゾリル] エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル] オキシ] -2-メチルプロピオン酸

淡黄色結晶

mp 114-116°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ; 0.82 (3H, t, J=7Hz) 1.46 (2H, t, q, J=7Hz, 7Hz) 1.67 (6H, s) 2.45 (2H, t, J=7Hz) 3.01 (2H, t, J=7Hz) 3.27 (2H, t, J=7Hz) 6.86 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz) 6.99 (1H, d, J=2Hz) 7.33 (1H, d, J=9Hz) 7.5-7.7 (2H, m) 7.81 (1H, dd, J=1Hz, 8Hz) 7.97 50

68

(1H, dd, J=1Hz, 8Hz).

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2970, 2931, 2873, 1701, 1624, 1560, 1533, 1498, 1470, 1446, 1439, 1419, 1394, 1352, 1282, 1203, 1174, 1142, 1090, 984, 841, 812, 785, 752, 729, 604, 584.

[0102] (実施例9-9)

2-[ [3-[2-[2-(2-クロロフェニル)-5-シクロプロピル-4-オキサゾリル] エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル] オキシ] -2-メチルプロピオン酸

無色油状物

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ; 1.7~1.9 (4H, m) 1.67 (6H, s) 1.7~1.8 (1H, m) 3.10 (2H, t, J=7Hz) 3.29 (2H, t, J=7Hz) 6.81 (1H, dd, J=2 and 9Hz) 7.00 (1H, d, J=2Hz) 7.25~7.9 (5H, m).

[0103] (実施例9-10)

2-[ [3-[2-(2-シクロヘキシル-5-プロピル-4-オキサゾリル) エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル] オキシ] -2-メチルプロピオン酸

無色油状物

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ; 0.83 (3H, t, J=7Hz) 1.2~2.1 (10H, m) 1.45~1.55 (2H, m) 1.71 (6H, s) 2.44 (2H, t, J=7Hz) 2.8~2.9 (3H, m) 3.0~3.1 (2H, m) 6.72 (1H, dd, J=2 and 9Hz) 6.95 (1H, d, J=2Hz) 6.99 (1H, d, J=9Hz).

40 [0104] (実施例9-11)

2-[ [3-[2-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソブチル-4-オキサゾリル] エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル] オキシ] -2-メチルプロピオン酸

白色結晶

mp 118-120°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ; 0.87 (6H, d, J=6Hz) 1.66 (6H, s) 1.90 (1H, m)

69

2. 44 (2H, d, J=7Hz) 3. 03 (2H, t, J=7Hz) 3. 28 (2H, t, J=7Hz) 6. 82 (1H, dd, J=2, 8Hz) 6. 99 (1H, d, J=2Hz) 7. 31-7. 39 (3H, m) 7. 48-7. 50 (1H, m) 7. 89-7. 92 (1H, m)  
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3433, 2960, 2931, 2870, 2530, 1707, 1620, 1552, 1518, 1497, 1473, 1417, 1385, 1381, 1277, 1180, 1138, 1088, 1053, 978, 843, 820, 768, 742, 606, 584, 471  
[0105] (実施例9-12)

2-[[3-[2-[2-(2-クロロフェニル)-5-tert-ブチル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

白色結晶

mp 127-129℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ ;

1. 26 (9H, s) 1. 65 (6H, s) 3. 17 (2H, t, J=7Hz) 3. 31 (2H, t, J=7Hz) 6. 81 (1H, dd, J=2, 8Hz) 7. 00 (1H, d, J=2Hz) 7. 28 (1H, d, J=8Hz) 7. 34-7. 37 (2H, m) 7. 50 (1H, m) 7. 93 (1H, m)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3855, 3737, 3433, 2978, 2974, 2872, 2347, 1707, 1703, 1620, 1572, 1549, 1522, 1498, 1421, 1383, 1367, 1346, 1284, 1184, 1146, 1055, 982, 837, 816, 768, 744, 739, 609  
[0106] (実施例9-13)

2-[[3-[2-[2-(2-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

淡黄色アモルファス

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ; 1. 15 (6H, d, J=7Hz) 1. 67 (6H, s) 2. 95~3. 00 (1H, m) 3. 04 (2H, t, J=7Hz) 3. 24 (2H, t, J=7Hz) 6. 80 (1H, dd, J=2 and 8Hz) 7. 00 (1H, d, J=2Hz) 7. 015~7. 25 (3H, m) 7. 40~7. 45 (1H, m) 7. 95~8. 00 (1H, m).

[0107] (実施例9-14)

2-[[3-[2-[2-(4-tert-ブチルフェ

70

ニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

淡黄色アモルファス

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ;

1. 16 (6H, d, J=7Hz)

1. 36 (9H, s)

1. 70 (6H, s)

2. 95~3. 05 (3H, m)

3. 17 (2H, t, J=8Hz)

6. 76 (1H, dd, J=2 and 8Hz) 7. 00 (1H, d, J=2Hz)

7. 15 (1H, d, J=8Hz)

7. 47 (2H, d, J=8Hz)

7. 93 (2H, d, J=8Hz).

[0108] (実施例9-15)

2-[[3-[2-[5-イソプロピル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

微褐色アモルファス

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ; 1. 20 (6H, d, J=7Hz) 3. 00 (1H, qq, J=7Hz, 7Hz) 3. 07 (2H, t, J=7Hz) 3. 30 (2H, t, J=7Hz) 6. 80 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz) 7. 02 (1H, d, J=2Hz) 7. 30 (1H, d, J=9Hz) 7. 5-7. 6 (2H, m)

7. 8-8. 0 (3H, m), 8. 08 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz) 8. 49 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2972, 2929, 287

2, 1707, 1701, 1620, 1560, 1516, 1498, 1466, 1417, 1392, 1383, 1365, 1284, 1184, 1144, 1088, 1053, 982, 893, 858, 835, 816, 754, 607, 471.

[0109] (実施例9-16)

2-[[3-[2-[5-イソプロピル-2-(2-メトキシフェニル)-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

白色結晶

mp 123-125℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ;

1. 17 (6H, d, J=7Hz) 1. 67 (6H, s)

2. 9-3. 1 (3H, m)

3. 1-3. 2 (2H, m)

3. 93 (3H, s)

6. 73 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz) 6. 96

71

72

(1H, d, J=2Hz) 7. 0-7. 1 (2H, m)  
7. 13 (1H, d, J=9Hz) 7. 43 (1H, m), 7. 83 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz).  
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2999, 2927, 1709, 1622, 1620, 1554, 1518, 1497, 1468, 1419, 1389, 1363, 1281, 1259, 1186, 1138, 1096, 1053, 1026, 978, 833, 802, 752, 744, 715, 604, 584.

[0110] (実施例9-17)

2-[[3-[2-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

白色結晶

mp 102-104°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ ;

1. 13 (6H, d, J=7Hz) 1. 66 (6H, s)  
2. 95 (1H, m)  
3. 04 (2H, t, J=7Hz) 3. 27 (2H, t, J=7Hz) 6. 82 (1H, dd, J=2, 8Hz) 6. 99 (1H, d, J=2Hz) 7. 28 (1H, d, J=8Hz) 7. 32 (1H, dd, J=2, 8Hz) 7. 51 (1H, d, J=2Hz) 7. 87 (1H, d, J=8Hz)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3535, 2939, 1705, 1618, 1562, 1498, 1466, 1460, 1385, 1381, 1286, 1184, 1147, 1107, 1053, 976, 841, 816, 417

[0111] (実施例9-18)

2-[[3-[2-[2-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

白色結晶

mp 161-163°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ ;

1. 08 (6H, d, J=7Hz) 1. 63 (6H, s)  
2. 92 (1H, m)  
3. 07 (2H, t, J=7Hz) 3. 31 (2H, t, J=7Hz) 6. 81 (1H, dd, J=2, 8Hz) 6. 99 (1H, d, J=2Hz) 7. 31-7. 41 (4H, m)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3467, 2976, 2873, 2521, 1722, 1624, 1605, 1560, 1518, 1498, 1468, 1433, 1385, 1383, 1367, 1340, 1321, 1275

1, 1200, 1176, 1130, 1095, 1041, 974, 933, 883, 839, 793, 771, 750, 600, 569, 482

[0112] (実施例9-19)

2-[[3-[2-[2-(-5-イソプロピル-2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-4-オキサゾリル]エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1. 11 (6H, d, J=7Hz), 1. 65 (6H, s), 2. 9~3. 0 (1H, m), 3. 04 (2H, t, J=7Hz), 3. 28 (2H, t, J=7Hz), 6. 18 (1H, dd, J=2 and 8Hz), 7. 00 (1H, d, J=2Hz), 7. 26 (1H, d, J=8Hz), 7. 5~7. 7 (2H, m), 7. 80 (1H, d, J=8Hz), 8. 02 (1H, d, J=8Hz).

[0113] (実施例9-20)

2-[[3-[2-[2-(2-ヒドロキシフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

無色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ;

1. 16 (6H, d, J=7Hz) 1. 66 (6H, s)  
2. 97 (1H, qq, J=7Hz, 7Hz) 3. 06 (2H, t, J=7Hz) 3. 31 (2H, t, J=7Hz) 6. 8-7. 1 (4H, m)  
7. 32 (1H, m)  
7. 40 (1H, d, J=9Hz) 7. 76 (1H, d, J=1Hz, 8Hz).

[0114] (実施例9-21)

2-[[3-[2-[2-フェニル-5-プロピル-4-オキサゾリル]エチル]インドール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ ;

淡黄色結晶

0. 82 (3H, t, J=7Hz)  
1. 40-1. 55 (2H, m)  
1. 57 (6H, s)  
2. 41 (2H, t, J=7Hz)  
2. 87 (2H, t, J=7Hz)  
3. 10 (2H, t, J=7Hz)  
6. 76 (1H, dd, J=1, 9Hz)  
6. 92 (1H, s)  
6. 96 (1H, d, J=1Hz)  
7. 4-7. 5 (4H, m)  
7. 85 (1H, brs, )  
7. 95-8. 05 (2H, m)

[0115] (実施例 9-22)

2-[[[3-[2-[5-イソプロピル-2-(4-ブ  
チルフェニル)-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-  
ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メ  
チルプロピオン酸

無色油状物

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 0.94  
(t, 3H, J=7Hz), 1.16 (d, 6H, J=  
7Hz), 1.35-1.45 (m, 2H), 1.60  
-1.70 (m, 2H), 1.68 (s, 6H); 2.  
66 (t, 2H), 2.95-3.05 (m, 3H),  
3.21 (t, 2H, J=7Hz), 6.77 (dd,  
1H, J=2, 8Hz), 7.00 (d, 1H, J=2  
Hz), 7.20 (d, 1H, J=8Hz), 7.25  
(d, 2H, J=8Hz), 7.90 (d, 2H, J=  
8Hz).

[0116] 実施例 10 薬理実験

#### I. 測定方法

##### (1) PPARδ 活性化作用の測定

試験化合物 [実施例 1~7 及び既知の PPARδ アゴニ  
ストの L-165041 (Berger, J. 他, (1  
999) J. Biol. Chem., 274:6718  
-6725)] の PPARδ 活性化作用を以下のように  
測定した。

##### 1) 材料

アフリカミドリザル腎線維芽細胞 (CV-1 細胞) は、  
東北大学加齢医学研究所 医用細胞資源センターより入  
手した。すべての試験化合物は、ジメチルスルホキシド  
(DMSO) に溶解し、最終 DMSO 濃度 0.1% で試  
験に用いた。

##### 2) プラスミド

受容体発現プラスミド (GAL4-hPPARδ LBD), ルシフェラーゼ発現プラスミド (UASx4-TK-LUC), β-ガラクトシダーゼ発現プラスミド (βGAL) は (Kliwer, S. A. 他, (1992) Nature, 358:771-774) と同様  
のものを使用した。

##### [0117] 3) トランスフェクション

CV-1 細胞を 1 ウェル当たり  $2 \times 10^4$  個の細胞濃度  
で、24 ウェル培養プレートに播き、24 時間、4% 胎  
児ウシ血清 (FCS) 添加 OPTI-MEM Reduced Serum Medium (Life Technologies) 500 μl/well で培養し  
た。その後、血清無添加の OPTI-MEM で細胞を洗  
い、DNA 含有溶液 [1 ウェル (250 μl 添加溶液)  
当たり、以下の成分を含有するもの; 0.03 μg の G  
AL4-hPPARδ LBD, 0.25 μg の UAS  
x4-TK-LUC, 0.35 μg の βGAL, 2 μl  
のリポフェクション試薬 DMRIE-C (Life Technologies), これら OPTI-MEM

に溶解し、室温で 30 分間静置したもの] を添加して、  
37℃ で 5 時間培養した。

##### 4) 試験化合物添加による細胞処理

DNA 含有溶液を除き、試験化合物 (終濃度:  $10^{-6}$  M  
あるいは  $10^{-4}$  M になるように 100% DMSO に溶解  
したもの) を含む 4% FCS-OPTI-MEM 50  
0 μl に新たに交換してさらに 40 時間、37℃ で培養  
した。

##### 5) レポーター遺伝子発現レベルの測定

培地を除き、PBS で 2 回洗った後、凍結融解を 1 回行  
い、1 ウェル当たり、ルシフェラーゼ活性測定用可溶化  
緩衝液 (25 mM Tris-PO<sub>4</sub> (pH 7.8),  
15% v/v Glycerol, 2% CHAPS, 1  
% Lecithin, 1% BSA, 4 mM EGTA  
(pH 8.0), 8 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DT  
T) 100 μl を添加して、室温で 10 分間放置した。  
そのうちの 20 μl を 96 ウェル測定用プレートに分取  
して、ルシフェラーゼ基質溶液 100 μl (ピッカジ  
ン; ニッポンジーン社製) を添加し、MLR-100 型  
マイクロミノリーダ (コロナ電気社製) を用いて、1  
秒間の発光量 (ルシフェラーゼ活性) を求めた。ルシフ  
ェラーゼ遺伝子の添加と同時に加えておいた βGAL の  
細胞内導入による活性発現量を測定し、化合物添加によ  
るルシフェラーゼ活性の変動を導入遺伝子のトランスフ  
ェクション効率で補正した。β-ガラクトシダーゼ活性  
の測定方法は、50 μl の可溶化試料を別な 96 ウェル  
プレートに分取し、ONPG (2-ニトロフェニル-β  
-D-ガラクトピラノシド) 溶液 100 μl を添加し  
て、室温で 5 分間インキュベートした。反応停止液 (1  
M 炭酸ナトリウム溶液) 50 μl を加え、414 nm の  
吸光度を測定した。溶媒として用いた DMSO (0.1  
% 濃度) のみで処理した細胞のルシフェラーゼ活性値  
(コントロール値) を 0% に、 $10^{-6}$  M における L-1  
65041 で処理した細胞のルシフェラーゼ活性値を 1  
00% として、相対的なリガンド活性を算出した。

##### [0118] II. 試験結果

試験結果を表 23 に示す。

[表 23]

| 試験化合物    | PPARδ 活性 |
|----------|----------|
| 実施例 1    | 27       |
| 実施例 2    | 67       |
| 実施例 3    | 42       |
| 実施例 4    | 73       |
| 実施例 5    | 55       |
| 実施例 6    | 44       |
| 実施例 7    | 16       |
| L-165041 | 17       |



(PPAR $\delta$ の活性は $10^{-6}$ Mにおける相対活性値)  
表23から明らかなように、実施例化合物はL-165041と比べ、同等又はそれ以上の強力なPPAR $\delta$ の活性化作用を示した。

【0119】実施例11 薬理試験

受容体発現プラスミドとしてGAL4-hPPAR $\alpha$  LBD、GAL4-hPPAR $\gamma$  LBD、GAL4-hPPAR $\delta$  LBDを使用し、対照薬としてPPAR

$\alpha$ :  $10^{-6}$ M WY-165041, PPAR $\gamma$ :  $10^{-6}$ M Rosiglitazone, PPAR $\delta$ :  $10^{-6}$ MにおけるL-165041を用い、実施例10記載の方法と同様な方法により、実施例9記載の化合物に関しPPAR活性を測定した。試験化合物のPPAR活性を表24に示す

【表24】

| 試験化合物    | PPAR $\alpha$ | PPAR $\gamma$ | PPAR $\delta$ |
|----------|---------------|---------------|---------------|
| 実施例9-1   | 12 $\pm$ 1    | 22 $\pm$ 1    | 91 $\pm$ 6    |
| 実施例9-2   | 91 $\pm$ 10   | 34 $\pm$ 1    | 99 $\pm$ 12   |
| 実施例9-3   | 95 $\pm$ 9    | 61 $\pm$ 6    | 97 $\pm$ 2    |
| 実施例9-4   | 46 $\pm$ 2    | 18 $\pm$ 1    | 26 $\pm$ 1    |
| 実施例9-5   | 22 $\pm$ 6    | 21 $\pm$ 0.5  | 86 $\pm$ 15   |
| 実施例9-6   | 72 $\pm$ 2    | 24 $\pm$ 4    | 101 $\pm$ 10  |
| 実施例9-7   | 25 $\pm$ 0.1  | 17 $\pm$ 3    | 87 $\pm$ 3    |
| 実施例9-9   | 12            | 13            | 60            |
| 実施例9-11  | 10            | 15            | 62            |
| 実施例9-14  | 74            | 86            | 86            |
| 実施例9-15  | 82 $\pm$ 16   | 81 $\pm$ 5    | 105 $\pm$ 16  |
| 実施例9-16  | 1             | 19            | 25            |
| 実施例9-17  | 63 $\pm$ 4    | 22 $\pm$ 3    | 111 $\pm$ 4   |
| 実施例9-19  | 28            | 21            | 43            |
| 実施例9-20  | 28            | 25            | 61            |
| 実施例9-22  | 94            | 78            | 111           |
| L-165041 | 2 $\pm$ 1     | 1 $\pm$ 0.03  | 32 $\pm$ 15   |

PPAR活性：対照薬を100%とした時の試験化合物 $10^{-6}$ Mの相対値

$\alpha$ :  $10^{-6}$ MのWY-14643

$\gamma$ :  $10^{-6}$ MのRosiglitazone

$\delta$ :  $10^{-6}$ MのL-165041

表24から明らかなように、実施例9-1～実施例9-

22記載の化合物はL-165041と比べ、同等又はそれ以上の強力なPPAR $\delta$ の活性化作用を示した。また、実施例9-1, 5, 6, 7, 9, 11, 15, 17, 20, 22等はL-165041と類似したPPAR $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ に対する活性化作用の選択性を有することが明らかになった。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>

識別記号

F I

ページ (参考)

3/06

3/06

3/10

3/10

5/38

5/38

9/00

9/00

9/10

9/10

|            |     |            |     |
|------------|-----|------------|-----|
| 19/10      |     | 19/10      |     |
| 25/28      |     | 25/28      |     |
| 27/02      |     | 27/02      |     |
| 29/00      |     | 29/00      |     |
| 35/00      |     | 35/00      |     |
| 43/00      | 111 | 43/00      | 111 |
| C07D417/06 |     | C07D417/06 |     |

- (72)発明者 小林 邦夫  
埼玉県三郷市早稲田 5-1-3-202
- (72)発明者 望月 信孝  
埼玉県三郷市彦川戸 1-170-122
- (72)発明者 山川 富雄  
千葉県柏市みどり台 2-23-2
- (72)発明者 神田 貴史  
埼玉県三郷市彦成 3-10-18-701
- (72)発明者 増井 誠一郎  
埼玉県上尾市中妻 4-6-21

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB03 CC52 CC62 DD51  
EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC68 BC69  
BC82 GA09 GA10 MA01 MA04  
NA14 ZA16 ZA33 ZA36 ZA45  
ZA70 ZA97 ZB11 ZB26 ZC02  
ZC08 ZC33 ZC35